

**FATORES DESENCADEANTES E AGRAVANTES DAS
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS ÀS
MASTOCITOSE**

EXPERIÊNCIA DA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS DO
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

ANDREIA SOFIA FERREIRA MARQUES

Trabalho de Projeto de Mestrado em Medicina

Porto, 2013

ANDREIA SOFIA FERREIRA MARQUES

**FATORES DESENCADEANTES E AGRAVANTES DAS MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS ASSOCIADAS ÀS MASTOCITOSEs - EXPERIÊNCIA DA CONSULTA
MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO**

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em
Medicina submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador – Professora Doutora Margarida Lima
Médica, Imunohemoterapeuta, Assistente Hospitalar
Graduada, Serviço de Hematologia Clínica do
Centro Hospitalar do Porto.

Co-orientador – Doutora Rosário Alves
Médica, Dermatologista, Assistente Hospitalar,
Serviço de Dermatologia Centro Hospitalar do Porto.

PREÂMBULO

Este trabalho, apresentado para fins de obtenção do grau de Mestre em Medicina, integra um projeto desenvolvido no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Científica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS/UP) e do Centro Hospitalar do Porto (CHP) e está estruturado em duas partes: proposta de projeto de investigação e respetivo relatório de execução.

A proposta de projeto foi elaborada durante o ano letivo 2011/2012 e o projeto foi executado durante o ano letivo 2012/2013, no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica, com a supervisão da Prof. Doutora Margarida Lima.

O projeto foi executado na Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos do Centro Hospitalar do Porto, sob a orientação de Prof. Doutora Margarida Lima, médica, imunohemoterapeuta, assistente hospitalar graduada do Serviço de Hematologia Clínica e da Dra. Rosário Alves, médica, dermatologista, assistente hospitalar do serviço de Dermatologia, corresponsáveis pela referida consulta.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar o meu agradecimento a todos os que diretamente ou indiretamente, contribuíram para a realização deste projeto.

À minha orientadora Professora Doutora Margarida Lima pelo voto de confiança ao me dar a oportunidade de realizar este projeto, pela disponibilidade demonstrada, por todos os ensinamentos, pelo apoio, paciência e por apoiar a Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica que enriqueceu a minha formação como médica e como pessoa.

À Doutora Rosário Alves pelo apoio e disponibilidade demonstrada.

Aos meus pais e irmão, por serem as pessoas que mais acreditam em mim. Ao Daniel, estar sempre do meu lado, por toda a ajuda e motivação. À Cecília, à Andreia e ao André pela ajuda e amizade de todos os dias.

RESUMO

Introdução: As mastocitoses abrangem um grupo heterogéneo de condições crónicas que se caracterizam pela proliferação excessiva de mastócitos nos tecidos. O efeito dos mediadores produzidos e libertados por estas células pode levar a episódios de anafilaxia. Na literatura os dados sobre a frequência e gravidade de episódios anafiláticos, bem como sobre os fatores de desencadeantes e agravantes das manifestações clínicas das mastocitoses são muito escassos e em Portugal não existem estudos epidemiológicos sobre esta patologia.

Objetivos: Este trabalho teve como objetivos primários identificar, através dos registos clínicos da Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos (CMLC) do Centro Hospitalar do Porto (CHP), os fatores desencadeantes ou agravantes das manifestações associadas às mastocitoses, assim como os doentes com maior risco de anafilaxia e, como objetivos secundários, fazer propostas de melhoria dos cuidados assistenciais prestados.

Metodologia: Serão consultados os registos dos doentes com mastocitoses seguidos na CMLC do CHP desde a sua origem até à data do estudo (2003-2012) respeitantes aos fatores desencadeantes e/ou agravantes das manifestações clínicas. Com base nestes dados e na informação disponível na literatura serão identificados os fatores mais prevalentes no sentido de elaborar propostas de melhoria dos cuidados assistenciais.

Resultados: Dos 27 doentes avaliados, a maioria apresentava mastocitose sistémica (88.9%), predominantemente na forma indolente (85.2%). Vinte e seis doentes (92.6%) tinham lesões de urticária pigmentosa. Muitos doentes (66.7%) referiram agravamento das lesões cutâneas com as mudanças bruscas de temperatura. O *stress* e as emoções foram identificados como fatores agravantes em 74.1% e 42.3% dos casos. Os alimentos mais frequentemente identificados como agravantes das manifestações da doença foram as comidas picantes (37.0%) ou muito condimentadas (29.6%), os morangos (33.3%), os mariscos (25.9%), os chocolates (25.9%), as bebidas alcoólicas (25.9%) e os tomates (22.2%).

Conclusões: Existe uma lista extensa de possíveis fatores desencadeantes de sintomatologia na mastocitose, mas nem todos os pacientes com mastocitose têm reações provocadas por todos os fatores. Assim, uma abordagem individualizada será fundamental: Se os doentes desenvolveram uma reação de anafilaxia, a identificação do fator indutor é importante para ajudar a evitar novos episódios.

ÍNDICE

| | |
|--|----------|
| PREÂMBULO | i |
| AGRADECIMENTOS | ii |
| RESUMO | iii |
| PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO | 1 |
| PLANO CIENTÍFICO | 2 |
| Introdução | 3 |
| Problemas | 5 |
| Questões | 5 |
| Objetivos do estudo | 5 |
| Intervenientes | 6 |
| Condições e motivações para a realização do estudo | 7 |
| Critérios de revisão da literatura | 8 |
| Desenho do estudo | 8 |
| Material e métodos | 12 |
| Análise de dados | 12 |
| Calendarização | 13 |
| Indicadores de produção | 15 |
| Referências bibliográficas | 16 |
| QUESTÕES ÉTICAS | 17 |
| Informação e consentimento informado | 18 |
| Outras questões com implicações éticas | 18 |
| PLANO FINANCEIRO | 19 |
| Orçamento | 20 |
| Financiamento | 20 |
| GLOSSÁRIO | 21 |
| Abreviaturas, siglas e acrónimos | 22 |
| ADENDA | 23 |
| ANEXOS | 28 |
| Folha de rosto do estudo de investigação | 31 |

| | |
|--|-----------|
| Pedidos de autorização institucional | 33 |
| Termos de responsabilidade | 34 |
| Termos de autorização local..... | 35 |
| Pedido de dispensa de consentimento informado | 36 |
| RELATÓRIO DE EXECUÇÃO | 37 |
| MATERIAL E MÉTODOS | 38 |
| RESULTADOS | 43 |
| Caracterização sócio-demográfica da amostra..... | 44 |
| Caraterização da doença..... | 45 |
| Exames para diagnóstico e estadiamento da doença..... | 47 |
| Estudo de alergia | 49 |
| Valores hematológicos | 49 |
| Doenças associadas | 50 |
| Manifestações acompanhantes | 50 |
| Intervenções cirúrgicas e protocolos anestésicos | 54 |
| Factores desencadeantes e agravantes das manifestações das mastocitoses..... | 55 |
| DISCUSSÃO..... | 57 |
| CONCLUSÃO | 65 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 67 |
| GLOSSÁRIO | 70 |
| Abreviaturas, siglas e acrónimos..... | 71 |
| ANEXO..... | 72 |

PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

PLANO CIENTÍFICO

Introdução

Os mastócitos foram descritos pela primeira vez por Paul Ehrlich em 1878¹. Desde então as propriedades imunológicas e a importância clínica destas células têm sido objeto de numerosos estudos. Foi já documentada a sua origem em células progenitoras hematopoiéticas CD34+ da medula óssea, assim como o papel ativo que desenvolvem na resposta imune, quer inata quer adquirida. São conhecidos pelo seu papel central na resposta alérgica mediada pela IgE, em virtude da expressão do recetor de alta afinidade para esta imunoglobulina e, após ativação e desgranulação, libertação de mediadores pró-inflamatórios potentes. Desempenham também um importante papel de proteção, estando envolvidos em processos de reparação tecidual e na defesa contra organismos patogénicos.²

A ativação dos mastócitos ocorre em grande número de condições patológicas. Episódios agudos são por vezes observados em pacientes com reações alérgicas, devido à libertação maciça de substâncias mediadoras vasoativas e pró-inflamatórias, levando aos sinais clínicos e sintomas de anafilaxia como o prurido, eritema, dor abdominal, diarreia, dispneia, taquicardia ou hipotensão. Nesses doentes, a concentração sérica da triptase aumenta geralmente de forma substancial acima dos valores basais.³

As mastocitoses são um grupo heterogéneo de condições crónicas que se caracterizam pela proliferação excessiva de mastócitos nos tecidos. Os sinais e sintomas são decorrentes da distribuição anatómica dos mastócitos e do efeito funcional dos mediadores produzidos e libertados por essas células. O diagnóstico tem por base a clínica mas deve ser confirmado por meios complementares. Nos doentes com afetação cutânea, a demonstração do aumento do número de mastócitos nas lesões cutâneas é um dos principais critérios. O aumento da concentração de triptase sérica alerta para uma maior probabilidade de doença sistémica.⁴ A infiltração medular por mastócitos patológicos pode ser comprovada por estudos citológicos / imunocitoquímicos (mastócitos com características morfológicas anormais no mielograma), histológicos / imunohistoquímicos (infiltração medular por mastócitos na biópsia óssea), imunofenotípicos (mastócitos com características fenotípicas anormais na medula óssea, por citometria de fluxo) e/ou genéticos (mutações do gene que codifica para o C-KIT).⁵

Apesar dos mastócitos terem sido descritos há mais de cem anos, só nas últimas décadas tem crescido o interesse por estas células. Devido ao avanço no conhecimento da oncogénese, do crescimento e da diferenciação dos mastócitos, a doença tornou-se mais bem compreendida e elucidada, apesar de não totalmente esclarecida. Um exemplo disso relaciona-se com as variantes

biológicas, fisiológicas e ambientais que condicionam o amplo espectro clínico observado nestes doentes. Verifica-se que episódios de anafilaxia são uma característica da doença⁶ e sabe-se que doentes com mastocitose não diferem do resto da população em relação à prevalência de atopia, no entanto, tem sido observado que em doentes alérgicos com mastocitose a clínica tende a ser mais grave.⁷ Nestes doentes ocorre por vezes choque anafilático grave após picadas de himenópteros^{8,9} ou no período peri-operatório, em associação com fármacos anestésicos e analgésicos⁷. Em alguns doentes com mastocitose, os episódios podem ser provocados por certos medicamentos, como anti-inflamatórios não-esteroides, codeína, ou narcóticos⁷. Tem sido sugerido que os alimentos que contêm níveis elevados mas não tóxicos, de aminas biogénicas podem exacerbar os sintomas nos doentes com mastocitose¹⁰. O álcool é também considerado como um fator de ativação da desgranulação. Contudo, na literatura os dados sobre a frequência e gravidade de episódios anafiláticos, bem como sobre os fatores de desencadeantes relevantes são muito escassos.

No Centro Hospitalar do Porto (CHP), os doentes adultos com mastocitoses são observados na Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos (CMLC), uma consulta multidisciplinar que envolve os Serviços de Hematologia Clínica e de Dermatologia e que representa um centro de referência no acompanhamento desta patologia, onde são observados atualmente cerca de 30 doentes com mastocitose. As médicas responsáveis pela consulta têm a perceção de que as incertezas em relação à importância relativa dos vários fatores desencadeantes e/ou agravantes das manifestações associadas às mastocitoses, podem levar ao aconselhamento médico desadequado, quer por defeito, quer por excesso. Por defeito, quando não são tomadas as medidas necessárias ao evitamento dos fatores desencadeantes e/ou agravantes, o que pode representar um risco para os doentes. Por excesso, quando são impostas restrições desnecessárias, que condicionam o seu dia a dia e diminuem a sua qualidade de vida. Por este motivo, foi implementado nesta consulta, desde há vários anos, o registo sistemático dos fatores que os doentes referem como desencadeantes / agravantes das manifestações clínicas.

Este trabalho tem como objetivos primários identificar, através dos registos clínicos da CMLC, os fatores desencadeantes ou agravantes das manifestações associadas às Mastocitoses, assim como os doentes com maior risco de anafilaxia e, como objetivos secundários, fazer propostas de melhoria dos cuidados assistenciais prestados na CMLC, nomeadamente no que respeita aos sistemas de registo, à informação fornecida aos doentes e ao aconselhamento médico preventivo.

Problemas

As patologias relacionadas com a proliferação dos mastócitos são de etiologia complexa e multifatorial. O grau de envolvimento sistémico e a gravidade das alterações hematológicas determinam uma evolução clínica heterogénea sendo que, na impossibilidade da cura ou remissão completa, muitas vezes o objetivo do tratamento passa pelo controlo da doença.

Apesar dos avanços do conhecimento nesta área nos últimos anos, ainda se desconhece o papel concreto e a importância relativa dos vários fatores externos descritos na literatura como agentes que podem desencadear e/ou agravar as manifestações clínicas das mastocitoses. O défice de compreensão acerca deste tema está associado a uma incerteza no aconselhamento terapêutico. Conhecendo melhor estes fatores será possível otimizar o aconselhamento médico dos doentes seguidos nesta consulta, aumentando a eficácia na prevenção ou diminuição das manifestações da doença e, ao mesmo tempo, evitando restrições desnecessárias que interferem com a qualidade de vida dos doentes.

Questões

Quais os principais fatores desencadeantes ou agravantes das manifestações clínicas associadas às mastocitoses?

Qual a sua importância relativa?

Os doentes com maior risco de anafilaxia podem ser identificados?

Podem ser estabelecidas orientações gerais para o aconselhamento médico preventivo ou é necessária uma abordagem individual?

Objetivos do estudo

- a) Fazer uma revisão dos registos da CMLC no que respeita aos principais fatores desencadeantes e/ ou agravantes das manifestações associadas às mastocitoses;
- b) Identificar os fatores extrínsecos mais frequentemente envolvidos;
- c) Fazer propostas de melhoria dos cuidados assistenciais prestados aos doentes, nomeadamente no âmbito da medicina preventiva.

Intervenientes

Instituições, Departamentos e Serviços

- Centro Hospitalar do Porto (CHP).
 - Hospital de Santo António (HSA).
 - Departamento de Medicina (DM).
 - Serviço de Hematologia Clínica (SHC).
 - Departamento de Ambulatório (DA).
 - Serviço de Dermatologia (SD).

Equipa de investigação

Constituição

Aluno

- Andreia Marques: aluna da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP

Orientador do projeto

- Margarida Lima: médica, imunohemoterapeuta, assistente hospitalar graduada, SHC do HSA/CHP; co-responsável pela CMLC.

Co-orientador do projeto

- Rosário Alves: médica, dermatologista, assistente hospitalar, SD do HSA/CHP; co-responsável pela CMLC.

Supervisor da DIIC

- Margarida Lima: médica, imunohemoterapeuta, assistente hospitalar graduada, SHC do HSA/CHP; professora auxiliar convidada do ICBAS/UP; regente da DIIC.

Funções e responsabilidades

- A conceção e elaboração da proposta e a execução do projeto são da responsabilidade da aluna;
- As orientadoras acompanharão a aluna na elaboração de proposta, na execução do projeto e na análise e interpretação dos resultados;
- A regente da DIIC supervisionará todas as fases do projeto, desde a sua conceção até à apresentação dos resultados, passando pela sua execução e análise/interpretação dos dados.

Tempo dedicado ao projeto

| Nome e apelido | Função | % Tempo de dedicado ao projecto | Nº de meses | Pessoas * Mês |
|-----------------|---------------|---------------------------------|-------------|------------------|
| Andreia Marques | Aluno | 10% | 22 | 2,20 |
| Margarida Lima | Orientador | 2,5% | 22 | 0,55 |
| Rosário Alves | Co-orientador | 2,5% | 22 | 0,55 |
| Margarida Lima | Supervisor | 2,5% | 22 | 0,55 |
| Total | | | | 3,85 |

Condições e motivações para a realização do estudo

Capacidades instaladas e recursos disponíveis

A CMLC é uma consulta semanal, assegurada, em simultâneo, por uma médica especialista em dermatologia e uma médica especialista em imunohemoterapia, onde são observados e tratados doentes adultos com linfomas cutâneos e mastocitoses. Foi certificada segundo as normas ISO 9001:2000, EN ISO 9001:2000 e NP EN ISO 9001:2000 em Fevereiro de 2005 e mantém, desde essa data, a certificação com auditorias internas e externas periódicas. No âmbito do programa de implementação da Qualidade, esta consulta dispõe de manual de procedimentos, de protocolos de diagnóstico, tratamento e vigilância, assim como de um guia de acolhimento, um livro informativo para os doentes com linfomas cutâneos e folhetos informativos sobre as várias terapêuticas disponíveis.

A CMLC recebe doentes fundamentalmente da região Norte de Portugal. Está registada na *Orphanet* (base de dados de doenças raras e medicamentos orfãos) como consulta especializada na área dos linfomas cutâneos e das mastocitoses. É reconhecida pela *European Competence Network on Mastocytosis* (ECNM), Viena, Áustria, como uma consulta de referência para o diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes adultos com mastocitoses. Tem parcerias de colaboração com outros centros congéneres, nacionais e estrangeiros, especializados no diagnóstico e tratamento de doentes com linfomas cutâneos e mastocitoses, com vista ao desenvolvimento de formas de atuação protocolos clínicos e laboratoriais comuns. Entre esses centros, salientam-se os seguintes: Consulta de Grupo de Linfomas Cutâneos do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa (IPOLFG), Lisboa, o *Centro de Estudios de Mastocytosis de Castilla la Mancha* (CLMast), Toledo, Espanha, o Hospital Universitario de Salamanca e o *Centro de Investigación del Cáncer* (CIC), Salamanca, Espanha.

Na CMLC é dada formação pós-graduada de profissionais de Saúde e desenvolvida atividade de investigação clínica nas áreas de linfomas cutâneos e das mastocitoses, inserida numa Unidade de Investigação reconhecida pela FCT.

Mérito da equipa de investigação

As orientadoras têm uma vasta experiência na área da investigação clínica, e são autoras co-autoras de várias apresentações em reuniões científicas e de vários artigos publicados em revistas indexadas.

Motivações pessoais para a realização do estudo

A motivação que me levou à realização deste projecto está relacionada em geral, com a possibilidade de aprender a conceber e executar um projeto de investigação clínica, que penso ser um requisito fundamental para exercer a medicina da atualidade, em que os avanços nas várias áreas são enormes e muito rápidos. Um conhecimento da metodologia de investigação permite um acompanhamento mais rigoroso da evolução da ciência.

Em particular a possibilidade de desenvolver o projeto numa consulta de referência de uma patologia que embora pouco frequente, como é o caso das mastocitoses, pode condicionar de uma forma tão profunda a qualidade de vida dos doentes, permite-me contribuir de alguma forma para uma melhoria dos cuidados assistenciais prestados aos doentes com esta patologia.

Crítérios de revisão da literatura

A revisão da literatura consistiu na consulta através da PubMed, de artigos originais e de revisão, redigidos em inglês e publicados em revistas indexadas na Medline, a partir do ano 2007. Na pesquisa foram usadas as seguintes palavras-chave: mastocytosis, mast cells, allergy, anaphylaxis. Foram também consultados artigos sugeridos e facultados pelas orientadoras.

Desenho do estudo

Tipo de estudo

Estudo de investigação clínica, nacional e institucional, de carácter descritivo, observacional e transversal.

Universo, população e amostra

Universo

Doentes adultos com mastocitoses.

População

Doentes com mastocitose seguidos na CMLC do CHP.

(Nesta consulta são seguidos cerca de 30 doentes com mastocitoses)

Amostra

Tamanho pretendido para a amostra: coincidente com o tamanho da população.

Método de amostragem: censo.

Seleção dos participantes

Serão selecionados todos os doentes com mastocitoses que frequentem ou tenham frequentado a CMLC do HSA/CHP, desde a sua origem até à data do estudo (2003-2012).

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

Ter o diagnóstico de Mastocitose.

Ser ou ter sido seguido na CMLC do CHP.

Critérios de exclusão

Registos insuficientes no processo clínico.

Plano de trabalho

Fases do estudo

O estudo será desenvolvido em duas fases:

- 1ª fase: Serão consultados os registos da CMLC respeitantes aos factores desencadeantes e/ou agravantes das manifestações clínicas das Mastocitoses
- 2ª fase: Com base nestes dados e na informação disponível na literatura:
 - a. Serão identificados os factores mais prevalentes;
 - b. Serão feitas propostas de melhoria dos cuidados assistenciais;
 - c. Serão implementadas essas propostas.

Tarefas associadas ao projeto

Lista de tarefas

Durante a execução do projeto estão previstas as seguintes tarefas:

| Nº da tarefa | Designação da tarefa | Data de início | Data de conclusão |
|---------------------|--|-----------------------|--------------------------|
| 1 | Consulta dos registos clínicos da CMLC | 01/09/2012 | 31/10/2012 |
| 2 | Análise dos dados | 01/11/2012 | 31/12/2012 |
| 3 | Propostas de melhoria | 01/01/2013 | 28/02/2013 |
| 4 | Implementação das propostas | 01/03/2013 | 30/04/2013 |

Descrição das tarefas

| | |
|--|---|
| Tarefa 1: Recolha dos dados | |
| Duração: | 2 meses |
| Data prevista para o início: | 01/09/2012 |
| Data prevista para a conclusão: | 31/10/2012 |
| Instituições, Departamentos e Serviços: | CHP – CMLC |
| Objectivos e descrição | Consultar os registos da CMLC, no que respeita aos factores desencadeantes agravantes das manifestações clínicas das Mastocitoses |
| Investigadores envolvidos, funções e responsabilidades | Andreia Marques, com a supervisão das orientadoras |
| Tarefa 2: Análise dos dados | |
| Duração: | 2 meses |
| Data prevista para o início: | 01/11/2012 |
| Data prevista para a conclusão: | 31/12/2012 |
| Instituições, Departamentos e Serviços: | CHP – CMLC |
| Objectivos e descrição | Análise estatística dos dados recolhidos com o objetivo de identificar quais os factores desencadeantes e agravantes mais prevalentes nos doentes com Mastocitose da CMLC |
| Investigadores envolvidos, funções e responsabilidades | Andreia Marques, com a supervisão das orientadoras. |
| Tarefa 3: Propostas de melhoria | |
| Duração: | 2 meses |
| Data prevista para o início: | 01/01/2013 |
| Data prevista para a conclusão: | 28/02/2013 |
| Instituições, Departamentos e Serviços: | CHP – CMLC |
| Objectivos e descrição | Elaboração de um novo formulário de apoio à CMLC que, tendo em conta os resultados obtidos, permita um aconselhamento mais adequando a esta população de doentes. Criação de um folheto informativo dirigido aos doentes da consulta com informação acerca da Mastocitose, com questões mais frequentes e conselhos para o dia-a-dia, adequados aos resultados obtidos neste estudo. |
| Investigadores envolvidos, funções e responsabilidades | Andreia Marques, com a supervisão das orientadoras |
| Tarefa 4: Implementação das propostas | |
| Duração: | 2 meses |
| Data prevista para o início: | 01/03/2013 |
| Data prevista para a conclusão: | 30/04/2013 |
| Instituições, Departamentos e Serviços: | CHP – CMLC |
| Objectivos e descrição | Exposição às médicas da consulta dos resultados obtidos e das novas ferramentas de apoio para que estas sejam implementadas na consulta de forma a obter uma prevenção mais eficaz das agudizações das Mastocitoses. |
| Investigadores envolvidos, funções e responsabilidades | Andreia Marques, com a supervisão das orientadoras, |

Material e métodos

Instrumentos de recolha de dados

Em anexo é apresentado o formulário de registo que tem sido usado na CMLC desde 2003, cujos dados a aluna se propõe consultar no âmbito deste projeto.

Análise de dados

O tratamento estatístico será descritivo.

Para as variáveis quantitativas contínuas serão usadas medidas estatísticas de distribuição central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo).

Para as variáveis qualitativas serão calculadas as frequências absolutas e relativas.

Calendarização

Duração

Global: 22 meses

Planeamento: 11 meses.

Execução: 9 meses.

Datas de início e conclusão

Global: Setembro de 2011 a Julho de 2013

Planeamento: Setembro de 2011 a Julho de 2012

Execução: Setembro de 2012 a Maio de 2013

Cronograma de execução do projecto

| Fase | Tarefa | ANO LECTIVO 2012/2013 | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| | | 09 | 10 | 11 | 12 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | |
| 1ªfase | Recolha dos dados | X | X | | | | | | | | | | |
| | Análise dos dados | | | X | X | | | | | | | | |
| 2ªfase | Propostas de melhoria | | | | | X | X | | | | | | |
| | Implementação das propostas | | | | | | | X | X | | | | |
| Relatório de execução | | | | | | | | | X | X | | | |

Cronograma global das actividades

| | ANO LECTIVO 2011/2012 | | | | | | | | | | | | | ANO LECTIVO 2012/2013 | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|
| Mês | 09 | 10 | 11 | 12 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | | |
| Escolha da área | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Integração equipa | | | | | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Escolha tema assunto | | | | | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Identificação dos problemas | | | | | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Formulação das questões | | | | | | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Definição dos objectivos | | | | | | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Revisão bibliográfica | | | | | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Concepção estudo | | | | | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Redacção proposta | | | | | | | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Submissão proposta | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Apresentação proposta | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Execução projecto-1ªfase | | | | | | | | | | | | | X | X | X | X | | | | | | | | | |
| Execução projecto-2ªfase | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | X | X | | | | | |
| Relatório execução | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | | |
| Apresentação resultados | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | |
| Prova dissertação MIM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | |

Metas a atingir no âmbito do projecto (milestones)

Conclusão da recolha de dados: 31/10/2012

Conclusão da análise de dados: 31/12/2012

Conclusão da elaboração das propostas de melhoria: 28/02/2013

Conclusão da implementação das propostas de melhoria: 31/04/2013

Entregas a efectuar no âmbito do projecto (deliverables)

Ficheiro de dados anonimizados: 31/10/2012

Outputs da análise estatística: 31/12/2012

Propostas de melhoria: 28/02/2013

Indicadores de produção

Comunicações orais e posters

- Apresentação oral da proposta nas JIIC (Junho / Julho de 2012)
- Apresentação oral dos resultados nas JIIC (Junho / Julho 2013)

Outras possibilidades, a combinar com os Orientadores:

- Apresentação dos resultados em *poster*, em reunião científica (2013)

Trabalhos escritos

- Proposta de projecto de investigação (Maio de 2012)
- Dissertação de MIM (Julho de 2013)

Outras possibilidades, a combinar posteriormente com as Orientadoras:

- Artigo para publicação em revista médica nacional ou internacional com arbitragem científica (2013)

Referências bibliográficas

1. Maluf, L.C., Barros, J.A., Santos Machado, C. D'A, 2009. Mastocitose, 84 (3), pp. 213-25
2. Dean D. Metcalfe, 2008. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 112: 946-956
3. Molderings et al., 2011. Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *Journal of Hematology & Oncology*, 4:10
4. Peter Valente et al., 2011. Clinical and Laboratory Parameters of Mast Cell Activation as Basis for the Formulation of Diagnostic Criteria. *Int Arch Allergy Immunology* 156: 119–127.
5. Luis Escribano et al., 2012. Diagnosis of Adult Mastocytosis: Role for Bone Marrow Analysis. *Laboratory Hematology Practice*, First Edition. Edited by Kandice Kottke-Marchant, Bruce H. Davis.
6. J. M. Brown, T. M. Wilson and D. D. Metcalfe, 2007. The mast cell and allergic diseases: role in pathogenesis and implications for therapy, *Clin Exp Allergy*, 38: 4–18.
7. K. Brockow, C. Jofer, H. Behrendt, J. Ring. 2008. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 63:226–232.
8. Golden DB. 2007. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 27:261-72.
9. Cem Akin, 2009. Recent advances in mast cell clonality and anaphylaxis. *Medicine Reports*, 1:97.
10. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, Dubois AE, 2005. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 63:244-9.

QUESTÕES ÉTICAS

Informação e consentimento informado

É solicitada a dispensa de consentimento informado através de carta dirigida à Presidente da Comissão de Ética, enviada em anexo.

Outras questões com implicações éticas

Riscos e benefícios

Não existem riscos associados ao presente estudo.

Os benefícios passam por permitir uma melhor compreensão dos fatores desencadeantes e agravantes das manifestações clínicas das Mastocitoses, condição necessária para melhorar os cuidados de saúde prestados a estes doentes.

Confidencialidade e anonimização

Os dados usados neste estudo serão devidamente anonimizados.

Outros aspetos

Os dados dos processos clínicos serão consultados pela Aluna, com a supervisão e sob responsabilidade das Orientadoras, com de acordo com as normas do CHP.

PLANO FINANCEIRO

Orçamento

No âmbito do projeto não serão efectuadas consultas, internamentos ou exames complementares de diagnóstico uma vez que este se trata de um estudo retrospectivo, baseado na consulta da informação disponível nos processos clínicos.

O orçamento apresentado destina-se à participação em reuniões científicas para apresentação dos resultados do projecto e à impressão/edição de formulários/folhetos/livros informativos para os doentes.

| | Custo estimado (€) |
|--|--------------------|
| Impressão de formulários e edição de folheto informativo | 500,00 |
| Impressão de <i>poster</i> para apresentação de resultados | 50,00 |
| Inscrição aluno em congresso médico | 200,00 |
| Organização das Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica | 50,00 |
| TOTAL | 800,00 |

Financiamento

O estudo será financiado pelo ICBAS/UP, através de uma bolsa atribuída à DIIC.

GLOSSÁRIO

Abreviaturas, siglas e acrónimos

CHP, Centro Hospitalar do Porto

CMLC, Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos

DA, Departamento de Ambulatório.

DC, Departamento de Cirurgia.

DIIC, Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica.

DM, Departamento de Medicina.

HSA, Hospital de Santo António.

ICBAS, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

JIIC, Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica.

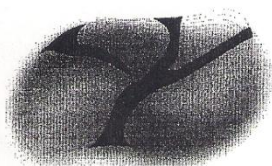
MIM, Mestrado Integrado em Medicina.

SD, Serviço de Dermatologia

UP, Universidade do Porto.

ADENDA

Questionário para doentes com mastocitose



Consulta Multidisciplinar de
Linfomas Cutâneos

MASTOCITOSE

NOME _____

DATA DE NASCIMENTO _____

DATA DE PREENCHIMENTO DO INQUÉRITO ____ / ____ / ____

Manifestações cutâneas

Tipo de lesões: Mastocitoma isolado ☐ Urticária pigmentosa ☐ Outras ☐

Idade de aparecimento das primeiras lesões cutâneas _____

Evolução: Agravaram c/ a idade ☐ Melhoraram c/ a idade ☐ Não se modificaram c/ a idade ☐

Prurido Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Ardência Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Outros:

Exames efectuados

Biópsia de pele?

Não ☐

Sim ☐ (HGSA ☐; Outro local ☐)

Manifestações gastro-intestinais

Enfartamento Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Azia Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Epigastralgias Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Náuseas Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Vómitos Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Cólicas Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Diarreia Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Outros:

Exames efectuados:

Endoscopia digestiva alta Não ☐ Sim ☐ Data:

Alterações encontradas:

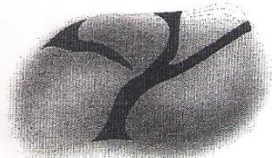
Endoscopia digestiva baixa Não ☐ Sim ☐ Data:

Alterações encontradas:

Hematologia: Margarida Lima
Dermatologia: Rosário Alves

Página 1

30-07-2004



Consulta Multidisciplinar de
Linfomas Cutâneos

MASTOCITOSE

Manifestações osteo-articulares

Dores ósseas Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Dores musculares Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Fracturas patológicas Não ☐ Sim ☐
Outros:

Exames efectuados:

Rx ósseo Não ☐ Sim ☐ Data: _____
Alterações encontradas: _____

Densitometria óssea Não ☐ Sim ☐ Data: _____
Alterações encontradas: _____

Manifestações neuro-psiquiátricas

Depressão Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Ansiedade Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Dificuldade de concentração Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Mudança súbita de humor Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Falta de memória Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Insónias Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Outros:

Exames efectuados:

EEG Não ☐ Sim ☐ Data: _____
Alterações encontradas: _____

EMG Não ☐ Sim ☐ Data: _____
Alterações encontradas: _____

TAC cerebral Não ☐ Sim ☐ Data: _____
Alterações encontradas: _____

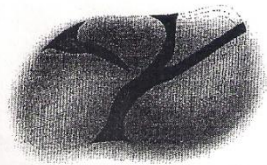
Consulta de Neurologia: Não ☐ Sim ☐ Data: _____

Consulta de Psiquiatria: Não ☐ Sim ☐ Data: _____

Hematologia: Margarida Lima
Dermatologia: Rosário Alves

Página 2

30-07-2004



Consulta Multidisciplinar de
Linfomas Cutâneos

MASTOCITOSE

Manifestações cardio-vasculares

Sensação súbita de mau estar, acompanhada de palpitações, sensação de desmaio, falta de ar, vermelhidão da face Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐

Tensão arterial Normal ☐ Anormal ☐ Valores:

Outros:

Exames efectuados:

ECG Não ☐ Sim ☐ Data: _____
Alterações encontradas:

Manifestações alérgicas

Reacção alérgica a medicamentos

Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Ligeira ☐ Moderada ☐ Grave ☐

Reacção alérgica a picada de insecto

Nunca ☐ Só ocasionalmente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐
Ligeira ☐ Moderada ☐ Grave ☐

Asma brônquica Não ☐ Sim ☐

Rinite alérgica Não ☐ Sim ☐

Eczema atópico Não ☐ Sim ☐

Outros:

Antecedentes anestésicos / cirúrgicos

Cirurgia prévia Não ☐ Sim ☐ Data ____ / ____ / ____

Tipo de cirurgia:

Protocolo anestésico específico, adequado à mastocitose?: Não ☐ Sim ☐

Complicações conhecidas: Não ☐ Sim ☐

Extracções dentárias Não ☐ Sim ☐

Uma ☐ Mais de uma ☐

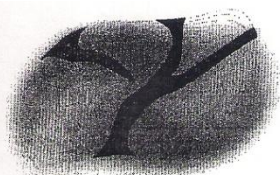
Protocolo anestésico específico, adequado à mastocitose?: Não ☐ Sim ☐

Complicações conhecidas: Não ☐ Sim ☐

Hematologia: Margarida Lima
Dermatologia: Rosário Alves

Página 3

30-07-2004



Consulta Multidisciplinar de
Linfomas Cutâneos

MASTOCITOSE

Factores agravantes

Relaciona o agravamento dos sintomas com algum destes factores?

| | | | | |
|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Stress | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Emoções fortes | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Acto sexual | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Noites mal dormidas | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Mudanças de temperatura | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Exposição ao sol | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Frio | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Calor | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Traumatismos da pele | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Bebidas alcoólicas | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Bebidas quentes | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Bebidas frias | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Comidas picantes | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Comidas condimentados | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Tomates | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Morangos | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Kiwi | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Laranjas | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Carne | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Peixe | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Mariscos | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Leite | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Queijo | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Iogurtes | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Chocolates | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Pickles | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Gelados | Não sei <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim, pouco <input type="checkbox"/> | Sim, muito <input type="checkbox"/> |
| Outros: | | | | |

ANEXOS

- Folha de rosto de estudo de investigação
- Pedidos de autorização (Presidente do Conselho de Administração do CHP, Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP, Diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP).
- Termos de responsabilidade (Aluno, Orientador, Regente da DIIC)
- Autorizações locais (Departamentos e Serviços do CHP envolvidos no projeto)
- Carta dirigida à Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP a solicitar dispensa de consentimento informado

**Lista de documentos para
TRABALHOS ACADÉMICOS DE INVESTIGAÇÃO (que conferem grau)**

| | Data de entrega (ou NA, não aplicável) | Secretariado (Assinatura) |
|--|---|------------------------------|
| Documentos comprovativos | | |
| Inscrição em Licenciatura, Mestrado ou Doutoramento | NA | |
| Cartas do Aluno, a solicitar autorização institucional | | |
| Presidente do Conselho de Administração | X | |
| Presidente da CES | X | |
| Director do DEFI | X | |
| Termos de responsabilidade de Alunos e Orientadores | | |
| Aluno | X | |
| Orientador do Projecto | X | |
| Supervisor do Projecto, Responsável pela DIIC | X | |
| Termos de autorização local (no CHP) | | |
| Responsáveis por Unidades / Gabinetes / Sectores | X | |
| Directores de Serviço | X | |
| Directores / Conselhos de Gestão de Departamentos | X | |
| Proposta | | |
| Folha de Rosto do Estudo de Investigação | X | |
| Proposta de Trabalho Académico de Investigação | X | |
| Anexos | | |
| Curriculum Vitae do Aluno | NA | |
| Termo de Consentimento Informado | NA | |
| Folheto com informação para dar aos Participantes | NA | |
| Carta a solicitar dispensa Consentimento Informado | X | |
| Inquéritos / questionários ou guiões de entrevistas | NA | |
| Formulário para recolha de dados clínicos | X | |
| Outros documentos | NA | |

SECRETARIADO:

Data

____/____/____

Assinatura

Folha de rosto do estudo de investigação

TÍTULO

FATORES DESENCADEANTES E AGRAVANTES DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS ÀS MASTOCITOSE.

CLASSIFICAÇÃO

Trabalho Académico de Investigação X (Mestrado Integrado em Medicina)
Projeto de Investigação X

VERSÃO

Novo X

CALENDARIZAÇÃO

Data de início: 09/2011 (execução: 09/2012)

Data de conclusão: 06/2013 (execução: 05/2013) Prazo a cumprir: 06/2012

ALUNOS E ORIENTADORES

Aluno

Andreia Marques, aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.
e-mail: andreiasofiamarques@gmail.com; telemóvel: 917296458.

Orientador do projecto

Margarida Lima, médica, especialista em imunohemoterapia, do Serviço de Hematologia Clínica do Centro Hospitalar do Porto; co-responsável pela Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos do Centro Hospitalar do Porto; telemóvel: 966327115; e-mail: director.defi@hgsa.min-saude.pt; mmc.lima@clix.pt.

Co-orientador do projecto

Rosário Alves, médica, especialista em dermatologia, do Serviço de Dermatologia e da Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos do Centro Hospitalar do Porto.

Supervisor do projecto / Responsável pela DIIC

Margarida Lima, médica, especialista em Imunohemoterapia, do Serviço de Hematologia Clínica do Centro Hospitalar do Porto; professora auxiliar convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, responsável pela Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica
Telemóvel: 966327115; e-mail: director.defi@hgsa.min-saude.pt; mmc.lima@clix.pt.

OUTROS INVESTIGADORES

Investigadores

Não aplicável.

PROMOTOR O próprio X

INSTITUIÇÕES E SERVIÇOS

Unidades, Departamentos e Serviço do CHP

Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos do Centro Hospitalar do Porto (Departamento de Medicina, Serviço de Hematologia Clínica e Departamento de Ambulatório, Serviço de Dermatologia)

Outras Instituições intervenientes

Não aplicável.

CARACTERÍSTICAS do estudo

| Alvo do estudo | | Países / Instituições envolvidos | | | |
|--------------------|---|-------------------------------------|---|---------------|---|
| Humanos | X | Nacional | X | | |
| | | Institucional | X | | |
| Natureza do estudo | | Características do estudo (desenho) | | | |
| Clínico | X | Observacional | X | | |
| | | Descritivo | X | | |
| | | Longitudinal | X | Retrospectivo | X |

Participantes

Existência de grupo controlo: Não X

Seleção dos participantes: Censo

Outros aspectos relevantes para a apreciação do estudo:

| | |
|--|------------------------------------|
| Participação de grupos vulneráveis | Não X |
| Convocação de doentes / participantes | Não X |
| Consentimento informado | Não X (pedido de dispensa) |
| Inquéritos / questionários | Não X |
| Entrevistas | Não X |
| Colheita de produtos biológicos | Não X |
| Armazenamento de produtos biológicos | Não X |
| Criação de bancos de produtos biológicos | Não X |
| Realização de exames / análises | Não X |
| Realização de estudos genéticos | Não X |
| Recolha de dados | Sim X (dados clínicos) |
| Criação de bases de dados | Sim X (ficheiro Excel anonimizado) |
| Saída para outras instituições | Não X |

ORÇAMENTO E FINANCIAMENTO

Orçamento total: 800,00 euros

Contrato financeiro em anexo: Não X

Financiamento:

Interno (CHP) 0,00 euros Externo 800,00 euros

Entidades financiadoras: ICBAS / DIIC

INDICADORES

Apresentação dos resultados nas Jornadas de Iniciação à Investigação; Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Data:

Assinatura do proponente (Aluno):

Pedidos de autorização institucional

Título do trabalho: FATORES DESENCADEANTES E AGRAVANTES DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS ÀS MASTOCITOSE

Aluna: Andreia Marques.

Presidente do Conselho de Administração do CHP

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração do CHP

Andreia Marques, na qualidade de aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

___/___/___

Assinatura

Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Exma. Senhora Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Andreia Marques, na qualidade de aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

___/___/___

Assinatura

Directora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP

Exma. Senhora Directora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP

Andreia Marques, na qualidade de aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

___/___/___

Assinatura

Termos de responsabilidade

Título do trabalho: FATORES DESENCADEANTES E AGRAVANTES DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS ÀS MASTOCITOSE

Aluna: Andreia Marques.

Aluno

Na qualidade de Aluna, comprometo-me a executar o Trabalho Académico de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, respeitando os princípios éticos e deontológicos e as normas internas da instituição.

| Nome | Data | Assinatura |
|-----------------|-------------|------------|
| Andreia Marques | ___/___/___ | _____ |

Orientador do projecto

Na qualidade de Orientadora, solicito autorização do Conselho de Administração para que a Aluna acima referido possa desenvolver no CHP o seu Trabalho de Investigação. Informo que me comprometo a prestar a orientação necessária para uma boa execução do mesmo e a acompanhar a Aluna nas diferentes fases da sua realização, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

| Nome | Data | Assinatura |
|----------------|--------------|---------------------|
| Margarida Lima | ___/___/___ | _____ |
| Instituição | Departamento | Serviço |
| CHP | Medicina | Hematologia Clínica |

Supervisor do projecto / Responsável pela DIIC

Na qualidade de Docente Responsável pela DIIC / Supervisor do Aluno no CHP, comprometo-me a prestar a orientação necessária para uma boa execução do Trabalho de Investigação, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados. Mais declaro que acompanharei a Aluna, responsabilizando-me por supervisionar a execução do trabalho no CHP, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

| Nome | Data | Assinatura |
|--------------------|-------------|------------|
| Margarida Lima | ___/___/___ | _____ |
| Departamento: DEFI | | |

Termos de autorização local

Título do trabalho: FATORES DESENCADEANTES E AGRAVANTES DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS ÀS MASTOCITOSE

Aluna: Andreia Marques.

Directores de Serviço

Na qualidade de Director de Serviço, declaro que autorizo a execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

| Serviço | Nome do Director | Data | Assinatura |
|---------------------|------------------|-------------|------------|
| Hematologia Clínica | Jorge Coutinho | ___/___/___ | _____ |
| Dermatologia | Medicina | ___/___/___ | _____ |

Directores / Conselhos de Gestão de Departamento

Na qualidade de Director do Departamento, declaro que autorizo a execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

| Departamento | Nome do Director | Data | Assinatura |
|--------------|------------------|-------------|------------|
| Medicina | José Lopes Gomes | ___/___/___ | _____ |
| Ambulatório | José Barros | ___/___/___ | _____ |

Pedido de dispensa de consentimento informado

para o estudo de investigação: Factores desencadeantes e agravantes das manifestações clínicas associadas às Mastocitoses - Experiência da Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos do Centro Hospitalar do Porto

Exma. Sra. Presidente da Comissão de Ética, do CHP

Eu, Andreia Marques, na qualidade de Aluna, venho por este meio pedir dispensa do Consentimento Informado para o Trabalho Académico de Investigação acima mencionado, em que serão caracterizados, de forma retrospectiva, os factores desencadeantes e/ou agravantes das manifestações clínicas dos doentes com Mastocitose que frequentam ou frequentaram a Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos do CHO, através da consulta dos registos existentes nos processos clínicos.

Para os devidos efeitos informo que não há riscos, incómodos ou despesas para os doentes ou seus familiares e que a consulta dos processos clínicos decorrerá de acordo com as normas aprovadas no CHP, sendo realizada com a supervisão e sob a responsabilidade das minhas orientadoras.

Informo ainda que a informação a processar no âmbito do trabalho de investigação será anonimizada.

| Aluno | Data | Assinatura |
|-----------------|-------------|------------|
| Andreia Marques | ___/___/___ | _____ |

RELATÓRIO DE EXECUÇÃO

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo, de tipo observacional, foi realizado na consulta multidisciplinar de linfomas cutâneos e mastocitoses do Centro Hospitalar do Porto (CHP). Frequentam atualmente esta consulta, 35 doentes com mastocitose (34 doentes adultos e uma adolescente), tendo o presente estudo incluído 27 desses doentes (77.1%). A seleção da amostra foi não aleatória, consecutiva, por conveniência, tendo sido incluídos os doentes que frequentaram a referida consulta entre 1 de março de 2011 e 31 de agosto de 2012 (18 meses). Nestes casos, foi feita a recolha dos dados sócio-demográficos, clínicos e analíticos registados nos respetivos processos clínicos, de acordo com o protocolo de estudo das mastocitoses em vigor na referida consulta, bem como da informação constante no questionário previamente implementado na mesma, para os doentes com mastocitose.

O protocolo de estudo de doentes com mastocitose inclui: história clínica, com registo da data de aparecimento das primeiras lesões cutâneas e da sua evolução ao longo do tempo, dos fatores agravantes, das manifestações alérgicas e das patologias associadas; exame físico completo, com especial relevo para o tipo de lesões cutâneas e as áreas corporais atingidas, existência ou não de adenomegalias, hepatomegalia e esplenomegalia; biopsia cutânea para confirmação do diagnóstico; hemograma com contagem diferencial dos leucócitos; estudo bioquímico incluindo parâmetros de avaliação da lesão / função hepática (bilirrubina total e conjugada, transaminases, gama-glutamil-transpeptidase, fosfatase alcalina), renal (ureia, creatinina) e óssea (fosfatase alcalina óssea; desidrogenase láctica; doseamento de vitamina B12; ecografia abdominal; densitometria óssea em todos os casos, e, se clinicamente indicado, radiografia do esqueleto e/ou cintilografia óssea; doseamento da triptase sérica; doseamento da IgE sérica e, em caso de suspeita de alergia, pesquisa de IgE específicas para alérgenos inalantes e alimentares (ImmunoCAP Phadiatop / Phadiatop Infant); estudo da medula óssea.

O estudo medular consiste na colheita de biopsia óssea (histologia e imunohistoquímica) e de aspirado medular para mielograma (citologia e citoquímica) e para citometria de fluxo (imunofenotipagem dos plasmócitos). Na biopsia óssea é procurada evidência de envolvimento medular pela doença, nomeadamente presença de agregados mastocitários. No mielograma é avaliada a percentagem de mastócitos e as suas características morfológicas, nomeadamente a presença de mastócitos atípicos (fusiformes, com núcleo multilobulado ou excêntrico, com citoplasma desgranulado, etc.). Por citometria de fluxo, os mastócitos são identificados e quantificados com base nas características de dispersão da luz (SSC, *side scatter* e FSC, *forward scatter*) e na expressão de CD117 (*c-kit*). A identificação dos mastócitos anormais é feita com base

na expressão anómala de CD2 e/ou CD25 (receptor da interleucina 2), associada ou não a alterações do SSC e/ou do FSC e da expressão de CD117 e de outros recetores celulares.

O questionário implementado na consulta para os doentes com mastocitose, cuja resposta é assistida pelos médicos responsáveis, ou pelas enfermeiras de apoio, avalia os seguintes aspetos: data de aparecimento das primeiras lesões cutâneas e sua evolução, identificação das manifestações associadas (cutâneas, gastrointestinais, neuro-psiquiátricas e cardiovasculares), assim como dos fatores agravantes (de natureza física, alimentar ou outra); antecedentes de reações alérgicas, nomeadamente desencadeadas por medicamentos e picada de insetos; bem como da história de intervenções cirúrgicas prévias, com anestesia geral ou local. Nesse questionário, as manifestações associadas são classificadas pelos doentes de forma subjetiva, quanto à sua ocorrência e frequência, como nunca ocorrendo, ou ocorrendo “ocasionalmente”, “algumas vezes”, ou “frequentemente”. Quanto aos fatores agravantes dessas manifestações, é solicitado aos doentes que respondam “não sei”, “não”, “sim, pouco” ou “sim, muito”, conforme saibam, ou não, se esse fator agrava os sintomas e conforme o grau de importância que atribuem ao agravamento, caso este ocorra. No que respeita às reações alérgicas, estas são classificadas pelos doentes, quanto à gravidade, como ligeiras (resolução espontânea, sem necessidade de nenhum tipo de intervenção para além da suspensão do fator desencadeante), moderadas (necessidade de recorrer a consulta médica e/ou tomar medicação por via oral, nomeadamente anti-histamínicos e corticosteroides) e grave (necessidade de recorrer ao serviço de urgência e/ou fazer medicação por via subcutânea, nomeadamente adrenalina, intramuscular ou endovenosa, nomeadamente corticosteroides).

A classificação da mastocitose foi feita de acordo com a classificação de tumores de tecidos hematopoiéticos e linfóides da Organização Mundial de Saúde (OMS), de 2008¹.

Quadro 1. Classificação das mastocitoses, de acordo com a classificação da OMS.

| |
|--|
| Mastocitose cutânea (MC) |
| Mastocitose sistémica (MS) |
| <ul style="list-style-type: none">▪ Mastocitose sistémica indolente (MSI)▪ Mastocitose sistémica associada com doença clonal hematopoiética de linhagem não mastocitária (MS-ADHNM)▪ Mastocitose sistémica agressiva (MSA)▪ Leucemia de mastócitos (LM) |
| Sarcoma de mastócitos (SM) |
| Mastocitoma extracutâneo |

Referências: ¹

Para avaliar o carácter sistémico da doença foram usados os critérios, *major* e *minor*, definidos pela OMS ¹. Se, no mínimo, estavam presentes um critério *major* e um *minor* ou, três critérios *minor*, foi considerado o diagnóstico de MS.

Quadro 2. Critérios para diagnóstico de mastocitose sistémica, de acordo com a classificação da OMS.

Critério major

Presença de agregados multifocais de mastócitos (mais de 15 mastócitos por agregado) na biopsia de medula óssea ou em outros tecidos

Critérios minor

Mastócitos com morfologia anormal no esfregaço de medula óssea no estudo anatomo-patológico de tecido extra-cutâneo (mais de 25%) (i)

Mutação no codon 816 do gene C-KIT (ii)

Expressão de CD25 e/ou CD2 nos mastócitos (iii)

Triptase sérica superior a 20 mg/L (iv)

Referências: ¹

- (i) Mais de 25% de mastócitos com morfologia anormal no esfregaço de medula óssea ou mais de 25% de mastócitos fusiformes no estudo anatomo-patológico de tecido extra-cutâneo.
- (ii) As mutações do codão 816, das quais a mais frequente é a mutação KITD816V, devem ser pesquisadas em tecidos extra-cutâneos (recomenda-se a pesquisa da mutação na medula óssea)
- (iii) Identificada por citometria de fluxo ou por métodos imuno-histoquímicos.
- (iv) Este critério não é aplicável nos casos de MS-ADHNM.

A subclassificação da MS em indolente (MSI) ou agressiva (MSA), e da forma *smoldering* (MSS), intermédia entre as duas anteriores, foi definida por indicadores relacionados com a carga tumoral de mastócitos e com a infiltração de órgãos (sinais B) e pela agressividade clínica da doença, avaliada por indicadores de disfunção de órgãos (sinais C). Considerou-se o diagnóstico de MSI na ausência de sinais B e C, de MSA na presença de pelo menos um sinal C e de MSS na presença de 2 ou 3 sinais B e ausência de sinais C.

Quadro 3. Indicadores usados para avaliar a massa mastocitária / infiltração de órgãos (sinais B) e a lesão / disfunção de órgãos (sinais C) em doentes com mastocitose sistémica.

Sinais B

Indicadores de massa mastocitária (infiltração extensa da medula óssea por mastócitos (> 30%) e triptase sérica > 200 µg/L)

Mielodisplasia: medula hipercelular com displasia, mas sem critérios para síndrome mielodisplásica ou mieloproliferativa e com valores hematológicos normais (ou sub-normais) no sangue periférico.

Organomegalias: hepatomegalia, esplenomegalia (palpável), adenopatias (> 2 cm), sem evidência de lesão / disfunção de órgão.

Sinais C

Citopenias (uma ou mais): leucócitos <1000 /µl; hemoglobina <10 g/dl; plaquetas <100.000 /µl.

Hepatomegalia, com evidência de lesão / falência de órgão e/ou de hipertensão portal (aumento das transaminases, hipoalbuminemia, alterações da coagulação, ascite, etc.)

Esplenomegalia com evidência de hiperesplenismo.

Quadro de má absorção intestinal com hipoalbuminemia e perda de peso.

Lesões ósseas osteolíticas ou osteoporose severa com fraturas patológicas.

Referências: ²

RESULTADOS

Caracterização sócio-demográfica da amostra

Os inquiridos (n=27) tinham idade média à data do estudo de 44 anos, com um desvio-padrão de 17 anos, sendo a mediana de idades de 44 anos, com um mínimo de 14 e um máximo de 79 anos; vinte e seis eram adultos e um era adolescente; dezassete (63,0%) eram mulheres e dez (37,0%) eram homens.

Relativamente à área de residência, verificou-se uma distribuição da amostra por 7 distritos, sendo que o maior número pertencia ao distrito do Porto (55.6%), seguido pelo distrito de Braga (14.8%) (tabela 1).

Tabela 1. Distribuição estratificada dos inquiridos por distrito de residência

| Distrito de residência | Frequência |
|------------------------|-------------|
| | N (%) |
| Aveiro | 2 (7.4%) |
| Braga | 4 (14.8%) |
| Guimarães | 1 (3.7%) |
| Lisboa | 1 (3.7%) |
| Porto | 15 (55.6%) |
| Viana do Castelo | 1 (3.7%) |
| Vila Real | 1 (3.7%) |
| Viseu | 2 (7.4%) |
| Total | 27 (100.0%) |

Dos residentes no distrito do Porto, a maioria pertencia aos concelhos do Porto (26.7%) e de Gondomar (20.0%) (tabela 2).

Tabela 2. Distribuição estratificada dos inquiridos residentes no distrito do Porto, por concelho de residência

| Concelhos de residência do distrito do Porto | Frequência N (%) | Freguesias |
|--|---------------------|--|
| Amarante | 1 (6.7%) | Madalena |
| Felgueiras | 1 (6.7%) | Santo Adrião |
| Gondomar | 3 (20.0%) | Jovim; Rio Tinto; São Cosme |
| Maia | 1 (6.7%) | Gueifães |
| Marco de Canaveses | 1 (6.7%) | Soalhaes |
| Porto | 4 (26.7%) | Cedofeita; Lordelo do Ouro; Maia; Paranhos |
| Vila do Conde | 2 (13.3%) | Bagunde; Vila do Conde |
| Vila Nova de Gaia | 2 (13.3%) | Vilar de Andorinho; Pedroso |
| Total | 15 (100.0%) | - |

Caraterização da doença

Classificação da doença

Dos 27 doentes avaliados, a maioria apresentava mastocitose sistémica (88.9%), predominantemente na forma indolente (85.2%) (tabela 3).

Tabela 3. Classificação das mastocitoses, de acordo com a classificação da OMS.

| Classificação da mastocitose | Frequência N (%) |
|--|---------------------|
| Mastocitose cutânea (MC) | 3 (11.1%) |
| Mastocitose sistémica (MS) | 24 (88.9%) |
| ▪ Mastocitose sistémica indolente (MSI) | ▪ 23 (85.2%) |
| ▪ Mastocitose sistémica associada com doença clonal hematopoiética de linhagem não mastocitária (MS-ADHNM) | ▪ 0 (0.0%) |
| ▪ Mastocitose sistémica agressiva (MSA) | ▪ 1 (3.7%) |
| ▪ Leucemia de mastócitos (LM) | ▪ 0 (0.0%) |
| Sarcoma de mastócitos (SM) | 0 (0%) |
| Mastocitoma extracutâneo | 0 (0%) |

Um doente apresentava MSA, resultante da evolução de MSI prévia, com aumento progressivo da infiltração medular por mastócitos, da triptase sérica e da esplenomegalia e agravamento das citopenias.

Forma de apresentação cutânea

Vinte e seis doentes (92.6%) tinham lesões de urticária pigmentosa. Um doente (3.7%) tinha um mastocitoma isolado e outro doente (3.7%) apresentava lesões de telangiectasia eruptiva perstans (gráfico 1). Um dos doentes com urticária pigmentosa apresentava lesões de anetodermia secundária.

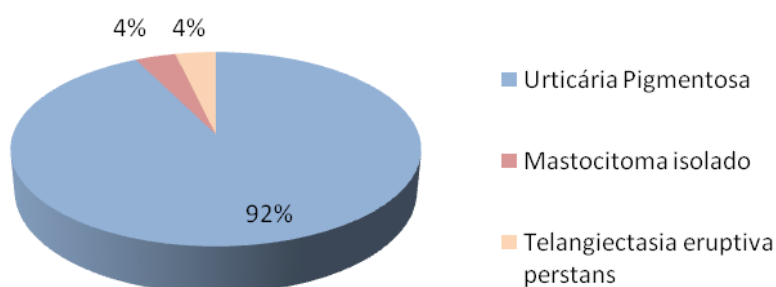


Gráfico 1 – Distribuição dos inquiridos por tipo de lesões cutâneas

Idade de aparecimento das lesões cutâneas

Na maioria dos casos (n=20; 74%) as primeiras lesões cutâneas tinham aparecido na idade adulta (idade mediana 33 anos, mínimo 20 e máximo 60 anos; idade média 36 ± 13 anos). Nos restantes 7 casos, as primeiras lesões tinham surgido na infância, sendo que em 5 casos o aparecimento tinha ocorrido durante o 1º ano de vida.

Evolução das lesões com a idade

Quanto à evolução das lesões cutâneas com a idade, 63.0% referiram ter havido agravamento e 14.8% notaram alguma melhoria ao longo dos anos, enquanto 22.2% consideraram que estas se tinham mantido estáveis; destes últimos, 2 mencionaram agravamento até à puberdade e estabilidade posterior (tabela 4).

Tabela 4. Evolução das lesões cutâneas com a idade

| Frequência | Agravamento | Melhoria | Estabilidade |
|------------|-------------|-----------|--------------|
| N (%) | 17 (63.0%) | 4 (14.8%) | 6 (22.2%) |

Sintomas acompanhantes das lesões cutâneas

Como sintomas acompanhantes das lesões cutâneas, 29.6% referiram que tinham frequentemente prurido e 33.3% algumas vezes (tabela 5).

A ardência foi referida com menos frequência, sendo que 51.9% negaram a sua existência e apenas 3.7% referiram que a sentiam com frequência. Para além disso, 14.8% dos doentes mencionaram sensações de picada na pele e 1 doente (3.7%) mencionou edemas (tabela 5).

Tabela 5. Sintomas associados às lesões cutâneas

| Sintoma (nº de respondedores) | Frequência N (%) | | | |
|-------------------------------------|---------------------|----------------|---------------|------------------|
| | Nunca | Ocasionalmente | Algumas vezes | Frequentemente |
| Prurido (27) | 5 (18.5%) | 5 (18.5%) | 9 (33.3%) | 8 (29.6%) |
| Ardência (27) | 14 (51.9%) | 7 (25.9%) | 5 (18.5%) | 1 (3.7%) |

Exames para diagnóstico e estadiamento da doença

O diagnóstico de mastocitose foi confirmado por biopsia cutânea em todos os casos, sendo que 14 doentes (53.8%) tinham realizado a biopsia no CHP, 12 doentes (46.2%) no exterior e 1 doente (3.7%) em ambos os locais.

À data do estudo, 22 doentes tinham feito colheita de medula óssea, com biopsia (n=21) e colheita de aspirado medular para mielograma (n=19) e para caracterização fenotípica dos mastócitos por citometria de fluxo (n=18). No entanto, apenas 21 casos foram avaliáveis, por indisponibilidade dos resultados ou pelo facto das amostras não serem representativas da medula.

Dos 21 casos avaliáveis por um ou mais métodos, foi possível afirmar envolvimento medular pela doença em 18 (85.7%) e excluir o mesmo nos restantes 3 (14.3%) (tabela 6).

A imunofenotipagem dos mastócitos, por citometria de fluxo, permitiu documentar a presença de mastócitos com características fenotípicas anormais em 87.5% dos casos em que este estudo estava disponível.

A biopsia óssea e o mielograma revelaram envolvimento medular em apenas 50.0% e 58.8% dos casos, respectivamente.

Tabela 6. Estudo medular

| | Um ou mais métodos (n=21) | Biopsia óssea (n=20) | Mielograma (n=17) | Citometria de fluxo (n=16) |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Envolvimento medular N (%) | 18 (85.7%) | 10 (50%) | 10 (58.8%) | 14 (87.5%) |

- (a) Biopsia óssea não avaliável em 7 casos: sem colheita, 6 casos; resultados indisponíveis, 1 caso.
(b) Mielograma não avaliável em 10 casos: sem colheita, 8 casos; resultados indisponíveis, 1 caso; amostra não representativa, 1 caso.
(c) Citometria de fluxo não disponível em 9 casos: sem colheita, 7 casos; amostra não representativa, 2 casos.
(d) Estudo medular não disponível em 6 casos: sem colheita, 5 casos; amostras não representativas, 1 caso.

A mediana das percentagens de mastócitos na medula óssea foi de 1.0% no mielograma e de 0.08% por citometria de fluxo (tabela 7).

Tabela 7. Percentagem de mastócitos na medula óssea

| | Mielograma (n=17) | Citometria de fluxo (n=16) |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Média ± Desvio padrão (%) | 2,7 ± 5,4 | 1,27 ± 4,34 |
| Mediana (mínimo – máximo) (%) | 1,0 (0,0 - 19,7) | 0,08 (0,01 - 17,50) |

A concentração sérica de triptase estava aumentada (superior a 13 µg/L) em 70.4% dos casos (superior a 20 µg/L em 59.3%) e normal nos restantes 29.6% (tabela 8).

Dois dos 3 casos sem envolvimento medular (66.6%) apresentavam triptase sérica normal, e o terceiro caso tinha um ligeiro aumento da triptase, inferior a 20 µg/L (14.9 µg/L). Dos 18 casos com envolvimento medular, 15 (83.3%) apresentavam concentrações séricas de triptase aumentadas (superiores a 13 µg/L), e os restantes 3 tinham valores normais.

Tabela 8. Concentrações séricas de triptase

| | Triptase sérica |
|---|-----------------------------------|
| Média \pm Desvio padrão; $\mu\text{g/L}$ | 55.6 \pm 70.5 |
| Mediana (mínimo – máximo); $\mu\text{g/L}$ | 25.5 (2.5 – 305.0) |
| Valor superior ao normal; n (%) * | 19 (70.4%) |
| Valor superior a 1.5x normal; n (%) ** | 16 (59.3%) |

* Normal: 2-13 $\mu\text{g/L}$; ** 20 $\mu\text{g/L}$

Estudo de alergia

As concentrações séricas de IgE estavam aumentadas em apenas 2 casos (7.4%) e eram normais nos restantes (tabela 9).

Tabela 9. Concentrações séricas de IgE

| | IgE sérica |
|--|-----------------------------------|
| Média \pm Desvio padrão; KU/L | 29.2 \pm 52.2 |
| Mediana (mínimo – máximo); KU/L | 8.0 (1.0 – 231.0) |
| Valor superior ao normal; n (%) * | 2 (7.4%) |

*Normal: < 100 KU/L

O rastreio da presença, no soro, de IgE específicas para os alérgenos inalantes e alimentares mais comuns, realizado em 12 casos, foi positivo em 3 (25%), dois dos quais correspondentes aos doentes com aumento da concentração sérica de IgE.

Valores hematológicos

Os valores hematológicos à data do diagnóstico eram normais em todos os casos, excepto em dois doentes: uma doente que tinha trombocitopenia, cuja investigação revelou uma púrpura trombocitopénica imune (PTI) associada à mastocitose; outro doente que apresentava leucocitose e trombocitose, com pesquisa das mutações bcr-abl e Jak2 negativa e sem critérios para o diagnóstico de MS-ADHNM (tabela 10)

Tabela 10. Contagens de leucócitos, hemoglobina e plaquetas

| | Leucócitos (x109/L) | Neutrófilos (%) | Linfócitos (%) | Hemoglobina (g/dL) | Plaquetas (x109/L) |
|-------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Mediana | 6.4 | 63.6 | 28.0 | 14.0 | 262 |
| (mínimo – máximo) | (4.9- 28.5) | (37.0 – 80.6) | (10.0 – 49.5) | (11.9 – 16.6) | (41 – 498) |
| Média | 8.1 ± 4.8 | 61.9 ± 11.0 | 29.2 ± 9.7 | 13.9 ± 1.1 | 251 ± 82 |

Doenças associadas

Uma doente apresentava uma PTI na data do diagnóstico e outro teve episódios de trombocitopenia e anemia durante a evolução da doença cuja investigação conduziu ao diagnóstico de PTI associada a anemia hemolítica autoimune (AHAI). Ambos responderam ao tratamento com corticosteroides e imunoglobulinas administradas por via endovenosa em alta dose, estando um deles (PTI + AHAI) em remissão completa à data da presente avaliação. A doente com PTI teve uma neoplasia do cólon, tendo sido submetida a colectomia total. Uma doente tinha infecção crónica pelo vírus da hepatite B (HBV) e do papiloma humano (HPV). Outro doente tinha um síndrome mieloproliferativo bcr-abl negativo, não classificável de acordo com os critérios da OMS.

Manifestações acompanhantes

Manifestações gastrointestinais

No que respeita a sintomas gastrointestinais, cerca de um terço dos doentes referiu ter frequentemente queixas digestivas altas, em particular enfartamento pós-prandial (29.6%), azia (18.5%) e epigastralgias (18.5%) (tabela 11). Já no que respeita às queixas digestivas baixas, as mais referidas como sendo frequentes foram as cólicas (11.1%).

Dez doentes (37%) já tinham realizado endoscopia digestiva alta (EDA) e 6 doentes (22.2%) já tinham realizado endoscopia digestiva baixa (EDB) para investigação das queixas gastrointestinais. Nos 10 casos em que tinha sido realizada EDA, tinham sido observadas alterações compatíveis com gastrite crónica em 8 casos (80%), dos quais 2 (20%) com evidência de úlcera duodenal. Dos 6 casos em que tinha sido realizada EDB, apenas 2 revelaram alterações (diverticulose, 1 caso; pólipos hiperplásicos, 2 casos).

Tabela 11. Manifestações gastro-intestinais

| Queixas (nº de respondedores) | Frequência N (%) | | | |
|----------------------------------|---------------------|----------------|---------------|------------------|
| | Nunca | Ocasionalmente | Algumas vezes | Frequentemente |
| Enfartamento (27) | 8 (29.6%) | 8 (29.6%) | 3 (11.1%) | 8 (29.6%) |
| Azia (27) | 9 (33.3%) | 6 (22.2%) | 7 (25.9%) | 5 (18.5%) |
| Epigastralgias (27) | 9 (33.3%) | 9 (33.3%) | 4 (14.8%) | 5 (18.5%) |
| Náuseas (27) | 11 (40.7%) | 8 (29.6%) | 6 (22.2%) | 2 (7.4%) |
| Vómitos (27) | 20 (74.1%) | 5 (18.5%) | 1 (3.7%) | 1 (3.7%) |
| Cólicas (27) | 16 (59.3%) | 5 (18.5%) | 3 (11.1%) | 3 (11.1%) |
| Diarreia (27) | 11 (40.7%) | 11 (40.7%) | 4 (14.8%) | 1 (3.7%) |

Manifestações músculo-esqueléticas

Uma fracção relativamente importante dos doentes referiu ter frequentemente dores ósseas (40.7%) e musculares (29.6%) (tabela 12). Um doente tinha antecedentes de fratura patológica da coluna.

Tabela 12. Manifestações músculo esqueléticas

| Queixas (nº de respondedores) | Frequência N (%) | | | |
|----------------------------------|---------------------|----------------|---------------|-------------------|
| | Nunca | Ocasionalmente | Algumas vezes | Frequentemente |
| Dores ósseas (27) | 10 (37.0%) | 3 (11.1%) | 3 (11.1%) | 11 (40.7%) |
| Dores musculares (27) | 9 (33.3%) | 5 (18.5%) | 5 (18.5%) | 8 (29.6%) |

Vinte e um doentes (77.8%) tinham feito densitometria óssea, mas em 3 casos os resultados não estavam disponíveis, pelo que só foram avaliáveis 19 doentes (tabela 13). Nestes doentes, a densitometria evidenciou valores do índice T indicadores de osteopenia em 6 casos (31.6%) e de osteoporose em 2 casos (10.5%); em 10 casos (52.6%) os resultados da densitometria óssea tinham sido normais.

Tabela 13. Resultados da densitometria óssea

| Índice T | Classificação | Coluna lombar | Colo do fémur | Global (coluna lombar e fémur) |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------|
| ≥ -1 | Normal | 10 (52.6%) | 14 (73.7%) | 10 (52.6%) |
| -1 a -2.5 | Osteopenia | 6 (31.6%) | 6 (31.6%) | 6 (31.6%) |
| ≤ -2.5 | Osteoporose | 2 (10.5%) | 2 (10.5%) | 2 (10.5%) |
| Desconhecido | | 3 | 3 | 3 |

Nove doentes (77.8%) tinham feito radiografia do esqueleto, mas em 4 casos os resultados não estavam disponíveis, pelo que só foram avaliáveis 5 doentes. Nestes, havia evidência radiológica de osteopenia em 3 casos (60.0%), sendo o resultado normal nos restantes 2 casos.

Manifestações neuro-psiquiátricas

Sintomas como ansiedade, depressão, dificuldade de concentração, mudança súbita de humor, falta de memória e insónias foram referidos como sendo frequentes por uma fração considerável dos doentes (tabela 14). Três doentes (11.5%) eram seguidos em consulta de psiquiatria e dois doentes (8.0%) em consulta de neurologia.

Tabela 14. Manifestações neuro-psiquiátricas

| Queixas (nº de respondedores) | Frequência N (%) | | | |
|------------------------------------|---------------------|----------------|---------------|----------------|
| | Nunca | Ocasionalmente | Algumas vezes | Frequentemente |
| Depressão | 44,4% | 14,8% | 18,5% | 22,2% |
| Ansiedade | 18,5% | 22,2% | 18,5% | 40,7% |
| Dificuldade de concentração | 33,3% | 11,1% | 25,9% | 29,6% |
| Mudança súbita de humor | 44,4% | 11,1% | 18,5% | 25,9% |
| Falta de memória | 37,0% | 18,5% | 25,9% | 18,5% |
| Insónias | 29,6% | 14,8% | 22,2% | 33,3% |

Manifestações cardiovasculares

Três doentes (11.1%) referiram ter com frequência episódios de mau estar súbito, por vezes acompanhados de palpitações, *flushing*, dispneia e sensação de desmaio, e 40.7% dos doentes já tinha tido pelo menos um episódio deste tipo (tabela 15).

Tabela 15. Manifestações cardiovasculares

| Queixas (nº de respondedores) | Frequência N (%) | | | |
|---|---------------------|----------------|---------------|----------------|
| | Nunca | Ocasionalmente | Algumas vezes | Frequentemente |
| Mau estar, palpitações, dispneia, <i>flushing</i> | 16 (59,3%) | 7 (25,9%) | 1(3,7%) | 3 (11,1%) |

Nove de 25 doentes avaliáveis (36.0%) apresentavam valores anormais de tensão arterial, dos quais 4 (16.0%) com hipertensão, todos eles medicados, e 5 (20.0%) com hipotensão.

Manifestações alérgicas

Cinco doentes tinham antecedentes de asma (18.5%), 5 de rinite alérgica (18.5%) e 6 de eczema atópico (22.2%).

Um doente (3.7%) referiu ter com frequência alergias a medicamentos, sendo que 7 doentes (25.9%) já tinham feito pelo menos uma reação alérgica medicamentosa. Em relação às picadas de insetos, questionaram 26 doentes, os valores correspondentes foram de 2 (7.7%) e 9 doentes (34.6%), respectivamente (tabela 16).

Tabela 16. Reações alérgicas a medicamentos e a picadas de insetos

| Reações alérgicas (nº de respondedores) | Frequência N (%) | | | |
|--|---------------------|----------------|---------------|----------------|
| | Nunca | Ocasionalmente | Algumas vezes | Frequentemente |
| Medicamentos (27) | 20 (74.1%) | 5 (18.5%) | 1 (3.7%) | 1 (3.7%) |
| Picadas de insetos (26) | 17 (65.4%) | 5 (19.2%) | 2 (7.7%) | 2 (7.7%) |

Dos 7 doentes que referiram antecedentes de alergia a medicamentos, em 2 casos ela foi classificada como ligeira, em 2 casos como moderada e em 3 casos como grave. Os medicamentos referidos foram a penicilina e derivados, os anti-inflamatórios não esteroides e a morfina.

Dos 9 doentes que referiram ter já ter feito reação alérgica a picada de insetos, em 4 casos ela foi classificada como ligeira, em 4 casos como moderada e em 1 caso como grave; este último caso correspondia ao mesmo doente que referia reações alérgicas graves a medicamentos.

Intervenções cirúrgicas e protocolos anestésicos

Intervenções cirúrgicas com anestesia geral

Quinze dos 26 doentes que responderam a esta questão (57.7%) já tinham sido submetidos a intervenções cirúrgicas no passado (amigdalectomia e/ou adenoidectomia, 3 casos; apendicectomia, herniorrafia e cesariana, 2 casos cada; histerectomia, laqueação tubar, prótese da anca, cirurgia à coluna vertebral e aos pés, exérese de xantelasmas palpebrais, 1 caso cada). Desses quinze, 10 (66.7%) referiram que não tinha sido usado protocolo anestésico específico, 3 (20.0%) que tinha sido usado um protocolo anestésico próprio para doentes com mastocitose e 2 (13.3%) desconheciam o protocolo usado. Apenas um doente referiu ter conhecimento de complicações ocorridas durante ou após a cirurgia, relacionada com a toma de morfina.

Intervenções cirúrgicas com anestesia local

Para a colheita de medula óssea realizada no CHP foi usada a bupivacaína a em todos os casos.

Relativamente a extrações dentárias, dezoito dos 26 doentes que responderam a esta questão (69.2%), já tinham realizado extrações dentárias, havendo história de mais de uma extração dentária em 16 casos. Tinha sido usado protocolo anestésico específico em apenas 2 casos (11.8%) dos 17 doentes que sabiam responder a esta questão. Apenas um doente referiu terem ocorrido complicações após extração dentária, aparentemente não relacionáveis com a mastocitose (infecção).

Fatores desencadeantes e agravantes das manifestações das mastocitoses

Muitos doentes (66.7%) referiram agravamento das lesões cutâneas com as mudanças bruscas de temperatura, sendo que o calor e a exposição ao sol exacerbavam as lesões em 77.8% dos casos, com mais frequência do que o frio (33.3%); os traumatismos da pele também foram referidos como fator agravante por 40.7% dos doentes (tabela 17).

Tabela 17. Agentes físicos e mecânicos

| Factor agravante (nº de respondedores) | Frequência N (%) | | | | |
|---|---------------------|------------|-------------------|------------|------------|
| | Não Sei | Não | Sim | Sim, pouco | Sim, muito |
| Mudanças de temperatura (27) | 1 (3.7%) | 8 (29.6%) | 18 (66.7%) | 8 (29.6%) | 10 (37.0%) |
| Frio (27) | 2 (7.4%) | 16 (59.3%) | 9 (33.3%) | 6 (22.2%) | 3 (11.1%) |
| Calor (27) | 2 (7.4%) | 4 (14.8%) | 21 (77.8%) | 8 (29.6%) | 13 (48.1%) |
| Exposição ao sol (27) | 4 (14.8%) | 2 (7.4%) | 21 (77.8%) | 6 (22.2%) | 15 (55.6%) |
| Traumatismos da pele (27) | 7 (25.9%) | 9 (33.3%) | 11 (40.7%) | 3 (11.1%) | 8 (29.6%) |

O *stress* e as emoções foram identificados como fatores agravantes das manifestações da mastocitose em 74.1% e 42.3% dos casos, respetivamente (tabela 18). Para além dos fatores questionados e referidos na referida tabela, um doente referiu espontaneamente o exercício físico.

Tabela 18. Atividade física e fatores emocionais

| Fator agravante (nº de respondedores) | Frequência N (%) | | | | |
|--|---------------------|------------|-------------------|------------|------------|
| | Não Sei | Não | Sim | Sim, pouco | Sim, muito |
| Stress (27) | 2 (7.4%) | 5 (18.5%) | 20 (74.1%) | 5 (18.5%) | 15 (55.6%) |
| Emoções fortes (26) | 3 (11.5%) | 12 (46.2%) | 11 (42.3%) | 6 (23.1%) | 5 (19.2%) |
| Acto sexual (25) | 9 (36.0%) | 13 (52.0%) | 3 (12.0%) | 3 (12.0%) | 0 (0.0%) |
| Noites mal dormidas (27) | 6 (22.2%) | 17 (63.0%) | 4 (14.8%) | 2 (7.4%) | 2 (7.4%) |

Os alimentos mais frequentemente identificados como agravantes das manifestações da doença (cutâneas ou digestivas) foram as comidas picantes (37.0%) ou muito condimentadas (29.6%), os morangos (33.3%), os mariscos (25.9%), os chocolates (25.9%), as bebidas alcoólicas (25.9%) e os tomates (22.2%) (tabela 19).

Tabela 19. Alimentos

| Fator agravante (nº de respondedores) | Frequência N (%) | | | | |
|--|---------------------|------------|-------------------|---------------|---------------|
| | Não Sei | Não | Sim | Sim, pouco | Sim, muito |
| Tomates (27) | 4 (14.8%) | 17 (63.0%) | 6 (22.2%) | 3 (11.1%) | 3 (11.1%) |
| Morangos (27) | 7 (25.9%) | 11 (40.7%) | 9 (33.3%) | 6 (22.2%) | 3 (11.1%) |
| Kiwi (27) | 7 (25.9%) | 18 (66.7%) | 2 (7.4%) | 1 (3.7%) | 1 (3.7%) |
| Laranja (27) | 4 (14.8%) | 20 (74.1%) | 3 (11.1%) | 2 (7.4%) | 1 (3.7%) |
| Carne (27) | 2 (7.4%) | 23 (85.2%) | 2 (7.4%) | 1 (3.7%) | 1 (3.7%) |
| Peixe (27) | 2 (7.4%) | 23 (85.2%) | 2 (7.4%) | 1 (3.7%) | 1 (3.7%) |
| Marisco (27) | 7 (25.9%) | 13 (48.1%) | 7 (25.9%) | 4 (14.8%) | 3 (11.1%) |
| Leite (27) | 6 (22.2%) | 18 (66.7%) | 3 (11.1%) | 2 (7.4%) | 1 (3.7%) |
| Queijo (27) | 6 (22.2%) | 17 (63.0%) | 4 (14.8%) | 2 (7.4%) | 2 (7.4%) |
| Iogurtes (27) | 6 (22.2%) | 19 (70.4%) | 2 (7.4%) | 2 (7.4%) | 0 (0.0%) |
| Chocolates (27) | 7 (25.9%) | 13 (48.1%) | 7 (25.9%) | 4 (14.8%) | 3 (11.1%) |
| Pickles (27) | 14 (51.9%) | 10 (37.0%) | 3 (11.1%) | 2 (7.4%) | 1 (3.7%) |
| Gelados (27) | 7 (25.9%) | 17 (63.0%) | 2 (11.1%) | 3 (11.1%) | 0 (0.0%) |
| Bebidas alcoólicas (27) | 10 (37.0%) | 10 (37.0%) | 7 (25.9%) | 4 (14.8%) | 3 (11.1%) |
| Bebidas quentes (27) | 4 (14.8%) | 20 (74.1%) | 3 (11.1%) | 2 (7.4%) | 1 (3.7%) |
| Bebidas frias (27) | 3 (11.1%) | 24 (88.9%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Comidas picantes (27) | 9 (33.3%) | 8 (29.6%) | 10 (37.0%) | 7 (25.9%) | 3 (11.1%) |
| Comidas condimentadas (27) | 8 (29.6%) | 11 (40.7%) | 8 (29.6%) | 5 (18.5%) | 3 (11.1%) |

Para além dos alimentos questionados, foram referidos os frutos secos (amendoins, caju, pinhões) (3 casos), o polvo e as lulas (2 casos), os alimentos enlatados (1 caso), o melão e o ananás (1 caso), as romãs e o alho francês (1 caso), os refrigerantes e as bebidas gasificadas (1 caso), os pimentos e as azeitonas (1 caso).

DISCUSSÃO

Na Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos (CMLC), que representa um centro de referência nacional para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento de doentes com mastocitoses, são observados atualmente 35 doentes com esta patologia, dos quais 27 foram incluídos no presente estudo. Estes doentes residiam em 7 distritos distintos do país, sendo que a maioria (55.6%) residia no distrito do Porto, o que seria espectável atendendo à área de referência do Centro Hospitalar do Porto. Como não existem estudos semelhantes referentes a esta patologia em Portugal, não são conhecidos os dados epidemiológicos nacionais.

A mediana de idades e extremos etários dos doentes estudados eram próximos dos valores obtidos noutros estudos de características semelhantes^{3,4}. No entanto, apesar de não estar demonstrado um predomínio de género na Mastocitose Sistémica (MS)⁵, indolente (MSI) ou agressiva (MSA) nesta população verificou-se um ligeiro predomínio do género feminino, o que pode resultar apenas do pequeno tamanho da amostra, ou refletir que as mulheres valorizam mais as queixas e recorrem ao médico numa fase mais precoce, levando a uma busca mais exaustiva pelo diagnóstico numa patologia que é rara e apresenta um grande número de diagnósticos diferenciais.

Um aspeto importante é que quando as lesões de mastocitose aparecem na infância, a doença é geralmente auto-limitada e envolve apenas a pele, enquanto que nos casos em que as lesões aparecem na idade adulta, a doença é normalmente crónica e sistémica^{5,6}. No presente estudo, classificação da mastocitose foi feita de acordo com a classificação de tumores de tecidos hematopoiéticos e linfoides da Organização Mundial de Saúde (OMS), de 2008, tendo-se verificado que a maioria dos doentes (88.9%) cumpria critérios de MS, predominantemente do subtipo indolente (MSI) (85.2%), o que seria expectável uma vez que a amostra é constituída predominantemente por adultos (mediana 44 anos).

Nos doentes com mastocitoses, a pele é o órgão mais frequentemente atingido e as manifestações cutâneas assumem grande importância no curso da doença. A forma de apresentação cutânea mais comum nos adultos é a Urticária Pigmentosa (UP)⁶. As lesões clássicas da UP são máculas hiperpigmentadas ou pápulas, que geralmente têm uma distribuição simétrica e disseminada; o tronco e as coxas tendem a ter a maior densidade de lesões. Quando lesões são irritadas por estímulos mecânicos (ex. fricção), desenvolvem uma pápula edematosa, reação que se denomina sinal de Darier. Na população em estudo, existiam lesões sugestivas de UP em 92.6% dos doentes, sendo que 1 doente apresentava anetoderma secundária. Pensa-se que os mastócitos desempenham um papel importante no desenvolvimento das lesões de anetoderma porque libertam diferentes

mediadores que podem interferir com a síntese do colagénio, promovendo a fragmentação das fibras elásticas⁷. Dois dos doentes apresentavam lesões cutâneas menos típicas. Destes, uma doente (3.7%) tinha um mastocitoma isolado, lesão habitualmente mais comum em crianças e que na maioria dos doentes está presente no nascimento ou surge durante a infância⁶; a doente que apresentava um mastocitoma tinha 23 anos na data do inquérito e referiu que a lesão tinha aparecido pouco tempo após o nascimento. Outro doente (3.7%) apresentava lesões de telangiectasia eruptiva perstans, uma forma rara de mastocitose, que é mais frequente em adultos e se caracteriza por máculas telangiectásicas com cor que varia do castanho claro ao escuro⁶.

Relativamente à idade de aparecimento das primeiras lesões cutâneas, verificou-se que em 74% dos casos, estas tinham aparecido na idade adulta. Esta alta percentagem deve-se ao facto da população em estudo ser constituída fundamentalmente por adultos, já que nestes casos as lesões tendem a persistir, enquanto nas crianças são muitas vezes auto-limitadas, surgindo no primeiro ano de vida em 80% dos casos e havendo frequentemente remissão espontânea⁸. Apesar disso, 7 dos doentes estudados referiram que as lesões cutâneas tinham surgido na infância e, destes, 5 (71%) referiram que elas tinham aparecido durante o primeiro ano.

Embora a progressão da doença possa ocorrer, como ocorreu em um dos casos incluídos na presente série, em que a MSI evoluiu para MSA alguns anos após o diagnóstico, a doença tende a permanecer estável ao longo de muitos anos⁶. No entanto, 63% referiram ter havido agravamento das lesões cutâneas ao longo dos anos, 22.2% consideraram que as lesões se tinham mantido estáveis e 14% notaram melhoria. De realçar que 2 dos doentes em que as lesões tinham aparecido na infância, referiram agravamento das lesões até à puberdade, e estabilização posterior. Nas crianças o envolvimento cutâneo diminui ou estabiliza em mais de 50% dos casos durante a puberdade⁶.

O prurido é sintoma acompanhante mais comum e geralmente é provocado por alterações de temperatura, exercício, alguns alimentos ou fármacos⁸. Os resultados encontrados neste estudo confirmam o que está descrito uma vez que 81.4% dos doentes referiram prurido, sendo este sentido frequentemente em 29%. A ardência revelou ser um sintoma menos comum nestes doentes, embora um doente tenha referido sentir frequentemente ardência.

Na maioria dos casos, a mastocitose manifesta-se por lesões cutâneas características, sendo o diagnóstico suspeitado pelo sinal de Darier e confirmado pelo exame histológico da pele⁶. No presente estudo, o diagnóstico de mastocitose foi confirmado por biopsia cutânea em todos os doentes sendo que apenas 53.8% tinham realizado esse exame no CHP.

A medula óssea, baço, fígado, trato gastrointestinal e gânglios linfáticos foram reconhecidos como outros locais comuns de infiltração patológica de mastócitos na mastocitose sistémica⁹. Assim, quando existe suspeita de envolvimento sistémico, deve ser feito o estudo medular independentemente do local da lesão primária¹⁰, já que este pode revelar um aumento dos mastócitos, mastócitos com morfologia anormal, sinais de ativação mastocitária (desgranulação), um fenótipo celular anormal, distribuição anormal ou mesmo acumulação focal de mastócitos.

O estudo imunofenotípico dos mastócitos do aspirado medular, por citometria de fluxo, pode ser usado para identificar a presença de mastócitos neoplásicos, uma vez que estes expressam geralmente CD2 e / ou CD25, ao contrário do que acontece com os mastócitos normais. Tais marcadores também podem ser detectados usando imunohistoquímica, embora a citometria de fluxo seja o método de eleição para a caracterização fenotípica dos mastócitos, pela sua maior sensibilidade.

À data do estudo, 22 doentes tinham feito colheita de medula óssea, com biopsia (n=21) e colheita de aspirado medular, para mielograma (n=19) e para caracterização fenotípica dos mastócitos por citometria de fluxo (n=18). Dos 21 casos avaliáveis por um ou mais métodos, foi possível afirmar envolvimento medular pela doença em 18 (85.7%) e excluir o mesmo nos restantes 3 (14.3%). A citometria foi o método mais sensível, permitindo detetar a presença de mastócitos anormais na medula em 87.5% dos casos em que foi usada, enquanto a biopsia óssea e o mielograma revelaram envolvimento medular em apenas 50.0% e 58.8% dos casos, respetivamente. Estes resultados mostram que uma abordagem combinada aumenta a sensibilidade para o diagnóstico de MS.

Os estudos anteriormente publicados sugerem que o doseamento da triptase sérica é um método de diagnóstico não invasivo confiável para estimar a carga de mastócitos em pacientes com mastocitose e para distinguir entre as categorias de doença, sendo o aumento da concentração de triptase sérica considerado um critério minor para o diagnóstico de MS^{10, 11}. A concentração sérica de triptase estava aumentada (superior a 13 µg/L) em 70.4% dos casos (superior a 20 µg/L em 59.3%) e normal nos restantes. Verificou-se que na maioria dos casos sem envolvimento medular, a triptase sérica era normal ou ligeiramente aumentada, ao contrário do que acontecia nos casos em que existia envolvimento medular, em que 83.3% dos doentes apresentavam triptase aumentada. Estes resultados apoiam o uso deste método não invasivo para o diagnóstico de MS.

Em todos os pacientes com suspeita de ativação mastocitária, devem ser realizados outros testes laboratoriais para o *screening* de alergia, incluindo o doseamento dos níveis séricos de IgE,

total e específicas para diversos alérgenos. As concentrações séricas de IgE estavam aumentadas em apenas 2 casos e eram normais nos restantes. O rastreio da presença no soro de IgE específicas para os alérgenos inalantes e alimentares mais comuns, realizado em 12 casos, foi positivo em 3 (25%), dois dos quais correspondentes aos doentes com aumento da concentração sérica de IgE.

Os sintomas causados pela mastocitose podem ser divididos em, sintomas cutâneos, sintomas causados pela ativação e libertação de mediadores mastocitários e sintomas causados por infiltração de órgãos. A infiltração de órgãos extra-cutâneos pode levar ao aparecimento de sintomas do sistema respiratório, digestivo, neuropsiquiátrico ou hematológico.

Desde a primeira descrição da natureza sistémica da mastocitose, há evidência de que esta se relaciona frequentemente com outras doenças hematológicas, o que de certa forma se verificou também neste estudo, pois apesar de os valores hematológicos serem normais em quase todos os casos, existiam 3 casos de patologias hematológicas associadas à mastocitose (síndrome mieloproliferativa e citopenias autoimunes), que representa 11% da amostra, um valor muito superior à incidência destes distúrbios hematológicos na população geral.

Está descrito na literatura que os sintomas gastrointestinais são bastante comuns nestes doentes apresentando uma incidência de 60-80%. Os sintomas mais frequentes são a dor abdominal e a diarreia, contudo devido ao aumento da produção de histamina, também pode ocorrer esofagite, úlceras gástricas e má absorção intestinal^{12,13}. Os resultados obtidos apresentam algumas discrepâncias, pois apenas cerca de um terço dos doentes referiu ter frequentemente queixas digestivas, referindo como sintomas mais frequentes o enfartamento pós-prandial, azia, epigastralgias e cólicas abdominais. No entanto, estas diferenças podem estar relacionadas com a valorização subjetiva dos sintomas. Se avaliarmos os resultados com atenção e valorizarmos as queixas ocasionais obtemos prevalências bastantes superiores. Dez doentes já tinham realizado endoscopia digestiva alta e 6 doentes já tinham realizado endoscopia digestiva baixa, tendo sido observadas alterações compatíveis com gastrite crónica em 8 casos dos quais 2 com evidência de úlcera duodenal, facto que explica a maior incidência de sintomas de enfartamento e azia.

A alta incidência de sintomas osteoarticulares encontrada era expectável, uma vez que cerca de metade dos doentes com MS tem envolvimento ósseo¹⁴. Os resultados da densitometria evidenciaram osteopenia em 6 casos (31.6%) e de osteoporose em 2 casos (10.5%), resultados sobreponíveis com estudos semelhantes^{14, 15}.

Sintomas como ansiedade, depressão, dificuldade de concentração, mudança súbita de humor, falta de memória e insónias foram referidos como sendo frequentes por uma fração considerável dos doentes (64%), confirmando resultados prévios que apontam a depressão nestes doentes com uma prevalência elevada¹⁶. Com menor frequência que os anteriores foram referidos episódios de mau estar súbito, palpitações, *flushing*, dispneia e sensação de desmaio, que estão descritos como sendo resultado da libertação de mediadores mastocitários⁶.

O comprometimento respiratório é incomum e pouco foi relatado sobre os mecanismos etiopatogénicos subjacentes¹⁷, no entanto doença respiratória revelou-se numa percentagem considerável de doentes o que permite concluir que é importante avaliar a presença de hiperreatividade brônquica nos doentes com mastocitose sistémica.

A mastocitose em adultos está associada com uma história de anafilaxia em 22 a 49% dos casos⁶. Dados sobre doentes com hipersensibilidade a drogas e doenças de mastócitos são escassos, no entanto sabe-se que alguns fármacos são indutores de anafilaxia nestes doentes¹⁸: opiáceos (incluindo morfina e codeína) e relaxantes musculares, aspirina (ácido acetilsalicílico), outros anti-inflamatórios não esteroides⁶, que coincidem com os fármacos que provocaram reação nos casos estudados. Dos 7 casos em que havia antecedentes de alergia a medicamentos, 3 casos foram classificados como grave.

O veneno de Hymenoptera é um fator desencadeante importante de reações de anafilaxia, estimando-se que ocorra anafilaxia com este veneno em cerca de 30% dos doentes com mastocitose^{19,20}. A incidência de reações encontradas nos casos em estudo é muito semelhante (34.6%) e vem corroborar o que está descrito, sendo que em um dos casos havia antecedentes de reação grave a picadas de insetos.

Os doentes com mastocitose são considerados de alto risco para reação anafilática quando submetidos a anestesia, pelo que se torna importante alertar para os cuidados especiais em intervenções cirúrgicas, nomeadamente o cumprimento de protocolos anestésicos específicos. Isto porque muitos agentes utilizados em anestesia podem desencadear a desgranulação dos mastócitos com liberação de histamina, prostaglandinas, triptase e heparina^{6, 21, 22}. Quando questionados acerca de intervenções cirúrgicas passadas com anestesia geral, verificou-se que numa percentagem considerável dos casos (66.7%) não tinha sido usado protocolo anestésico específico para doentes com mastocitose. Apesar disso, apenas um doente referiu ter conhecimento de complicações ocorridas durante ou após a cirurgia, relacionada com a toma de morfina. É importante considerar

que algumas dessas cirurgias possam ter sido realizadas antes do diagnóstico de mastocitose. Relativamente a extrações dentárias, em que há a considerar o uso de anestésicos locais, apenas tinha sido usado protocolo anestésico específico em 2 casos (11.8%). Apesar disso, dos doentes em que não tinha sido utilizado protocolo específico, apenas um referiu terem ocorrido complicações após extração dentária, aparentemente não relacionáveis com a mastocitose (infecção).

Apesar dos avanços no conhecimento acerca desta patologia nos últimos anos, existe ainda pouco consenso relativamente à importância relativa dos vários fatores externos descritos na literatura como agentes que podem desencadear e/ou agravar as manifestações clínicas das mastocitoses. A incerteza leva a um aconselhamento demasiado restritivo que condiciona a vida destes doentes e muitas vezes não seria necessário ou demasiado permissivo representando também um risco para os doentes. Após uma revisão dos registos da CMLC verificou-se que:

As mudanças bruscas de temperatura são um fator desencadeante importante, com consequente agravamento dos sintomas, representando o calor por exposição ao sol o fator com maior relato de exacerbações (77.8%), embora o frio também tenha sido referido por uma percentagem significativa de doentes (33%). Assim, será importante alertar doentes com esta patologia para um cuidado particular com variações de temperatura, protegendo-se com roupa ou evitando exposições prologadas ao sol.

É importante também realçar a importância que o *stress* e as emoções têm no curso desta patologia. Foram referidos agravamento da sintomatologia pelo *stress* em 74.1% dos casos e uma percentagem menor por emoções fortes.

Para além dos factores questionados, um doente referiu espontaneamente o exercício físico. Este fator já tem sido referido noutros estudos semelhantes, sempre em casos esporádicos^{3,6}. Os traumatismos da pele também foram referidos como fator agravante por 40.7% dos doentes. Fatores físicos, tais como: calor, estimulação mecânica e exercício, podem levar à desgranulação de mastócitos e agravamento dos sintomas, mas raramente provocam anafilaxia sistémica³. Contudo o efeito cumulativo destes fatores pode provocar anafilaxia⁶.

A alimentação é dos fatores menos estudados no contexto desta patologia, apesar de ser referido como fator desencadeante frequentemente. Tem sido sugerido que os alimentos contendo níveis altos, mas não tóxicos de aminas biogénicas e alimentos libertadores de histamina (como queijo, alguns tipos de carne, peixe ou vegetais, álcool...) podem exacerbar os sintomas em doentes

com mastocitose^{23,24}. Por isso, tem-se discutido se dietas restritivas neste tipo de alimentos podem ser benéficas para alguns pacientes com mastocitose sistémica. Contudo, não existe um apoio científico sólido que permita incluir dietas restritas em amins biogénicas e alimentos que libertam histamina no plano terapêutico para estes doentes. Neste estudo, foram questionados vários grupos de alimentos e os mais frequentemente identificados como agravantes das manifestações da doença (cutâneas ou digestivas) foram as comidas picantes (37.0%) ou muito condimentadas (29.6%), os morangos (33.3%), os mariscos (25.9%), os chocolates (25.9%), as bebidas alcoólicas (25.9%) e os tomates (22.2%). Apesar destes fatores serem referidos por uma percentagem considerável de doentes, é importante realçar que grande parte deles refere apenas um ligeiro agravamento dos sintomas. O peixe e queijos foram apenas referidos em 2 e 4 casos respetivamente, como fatores agravantes da sintomatologia. Para além dos alimentos questionados, foram referidos os frutos secos (amendoins, caju, pinhões) (3 casos), o polvo e as lulas (2 casos), os alimentos enlatados (1 caso), o melão e o ananás (1 caso), as romãs e o alho francês (1 caso), os refrigerantes e as bebidas gasificadas (1 caso), os pimentos e as azeitonas (1 caso). Assim, não parece existir um grupo alimentar específico que condicione agravamento da sintomatologia nos doentes com mastocitoses, mas sim uma grande variedade inter-individual de alimentos menos tolerados.

A mastocitose agressiva é uma doença crónica, pelo que um dos principais objetivos do tratamento é aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. São então focos importantes do tratamento a prevenção de fatores desencadeantes, o controlo de sintomas da libertação de mediadores de mastócitos e a terapia das lesões cutâneas. O tratamento com agentes citoredutores só é indicado em pacientes com mastocitose agressiva, ou doença hematológica associada, incluindo a leucemia de mastócitos^{6,25}.

Todos os pacientes com mastocitose devem ser informados sobre a doença, incluindo o prognóstico e complicações, sendo habitual fornecer uma lista com os fatores desencadeantes mais comuns, incluindo diversos tipos de medicamentos e alimentos, e sugerir que estes sejam evitados. Contudo, neste estudo verificou-se que existe uma lista extensa de possíveis fatores desencadeantes de sintomatologia na mastocitose, mas nem todos os pacientes com mastocitose têm reações provocadas por todos os fatores. Assim, é fundamental uma abordagem individualizada: se os doentes têm história de anafilaxia, a identificação do fator indutor é essencial para ajudar a evitar novos episódios. Os testes cutâneos e anticorpos IgE específicos, combinados com uma história detalhada de sensibilidade a alimentos e medicamentos ou de exposição a agentes físicos, podem ajudar a elaborar um plano individual.

CONCLUSÃO

A mastocitose é uma doença rara e heterogénea, provavelmente subdiagnosticada, definida pela expansão clonal patológica e acumulação de mastócitos em vários órgãos e tecido, entre os quais se salienta a pele. A história clínica e evolução da doença são variáveis, no que respeita à idade, forma de apresentação, gravidade e evolução, desde as formas indolentes, com expectativa de vida normal, a formas muito agressivas, com tempos de sobrevida reduzidos. Os fatores que agravam as manifestações e em alguns casos desencadeiam reações alérgicas variam de doente para doente. Desta forma, o diagnóstico e acompanhamento devem ser baseados numa abordagem multidisciplinar e o plano terapêutico deve ser individualizado, revisto e atualizado frequentemente, de forma a evitar os fatores que provocam ou agravam os sintomas. Só desta forma é possível melhorar a qualidade de vida e diminuir a probabilidade de ocorrência de reações anafiláticas que podem por em risco a vida destes doentes.

Como sugestão de melhoria, apresentam-se em anexo uma proposta de reformulação do questionário aplicado aos doentes com mastocitoses que frequentam a CMLC, assim como um folheto informativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Horny H-P, Metcalfe DD, Bennett J, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:54-63.
2. P, Horny H-P, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal: conference report of "Year 2000 Working Conference on Mastocytosis." *Leuk Res.* 2001;25:603–625.
3. Brockow, K., Jofer, C., Behrendt, H. and Ring, J. (2008), Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 63: 226–232. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569
4. Akin C. Anaphylaxis and mast cell disease: what is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010 Jan;10(1):34-8. doi: 10.1007/s11882-009-0080-8. PMID: 20425512
5. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res.* 2013 Apr 3;3(2):159-72. Print 2013. PMID: 23593539
6. Brockow K, Metcalfe DD. Mastocytosis. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:110-24. doi: 10.1159/000315946. Epub 2010 Jun 1. Review. PMID: 20519885
7. Pérez-Pérez L, Allegue F, Caeiro JL, Fabeiro JM, Pérez Rodríguez A, Zulaica A. Coexistence of two types of clinical lesions in childhood-onset mastocytosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Mar-Apr;77(2):184-7. doi: 10.4103/0378-6323.77460. PMID: 21393950
8. Andersen CL, Kristensen TK, Severinsen MT, Møller MB, Vestergaard H, Bergmann OJ, Hasselbalch HC, Bjerrum OW. Systemic mastocytosis--a systematic review. *Dan Med J.* 2012 Mar;59(3):A4397. Review. PMID: 22381091
9. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood.* 2008 Aug 15;112(4):946-56. doi: 10.1182/blood-2007-11-078097. Review. PMID: 18684881
10. Valent P, Horny HP, Triggiani M, Arock M. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(2):119-27. doi: 10.1159/000323763. Epub 2011 May 16. Review. PMID: 21576982
11. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, Semper H, Simonitsch-Klupp I, Horny HP, Valent P. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002 Jun;128(2):136-41. PMID: 12065914
12. Ramsay DB, Stephen S, Borum M, Voltaggio L, Doman DB. Mast cells in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2010 Dec;6(12):772-7. PMID: 21301631
13. Lee JK, Whittaker SJ, Enns RA, Zetler P. Gastrointestinal manifestations of systemic mastocytosis. *World J Gastroenterol.* 2008 Dec 7;14(45):7005-8. Review. PMID: 19058339
14. Barete S, Assous N, de Gennes C, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F, Dubreuil P, Arock M, Roux C, Launay JM, Fraitag S, Canioni D, Billemonet B, Suarez F, Lanternier F, Lortholary O, Hermine O, Francès C. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients.

- Ann Rheum Dis. 2010 Oct;69(10):1838-41. doi: 10.1136/ard.2009.124511. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20570833
15. Guillaume N, Desoutter J, Chandesris O, Merlusca L, Henry I, Georgin-Lavialle S, Barete S, Hirsch I, Bouredji D, Royer B, Gruson B, Lok C, Sevestre H, Mentaverri R, Brazier M, Meynier J, Hermine O, Marolleau JP, Kamel S, Damaj G. Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics. *Am J Med.* 2013 Jan;126(1):75.e1-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.07.018. PMID: 23200108
 16. Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Pillet N, Montestruc F, Gineste P, Barete S, Damaj G, Moussy A, Lortholary O, Hermine O. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS One.* 2011;6(10):e26375. doi: 10.1371/journal.pone.0026375. PMID: 22031830
 17. Sancho-Chust JN, Chiner E, Camarasa A, Llombart M. Recent-onset bronchial asthma as a manifestation of systemic mastocytosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(6):513-5. PMID: 20128434
 18. Brockow K, Bonadonna P. Drug allergy in mast cell disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 Aug;12(4):354-60. doi: 10.1097/ACI.0b013e328355b7cb. Review. PMID: 22744266
 19. Niedozytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy.* 2009 Sep;64(9):1237-45. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02118.x. Epub 2009 Jul 21. Review. PMID: 19627278
 20. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Caruso B, Perbellini O, Colarossi S, Olivieri E, Dama A, Schiappoli M, Senna G, Antico A, Passalacqua G. How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy.* 2009 Sep;64(9):1379-82. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02108.x. PMID: 19627274
 21. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 Aug;10(4):347-53. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833b280c. Review. PMID: 20485157
 22. Konrad FM, Schroeder TH. Anaesthesia in patients with mastocytosis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009 Feb;53(2):270-1. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01780.x. PMID: 19175585
 23. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, Dubois AE. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med.* 2005 Jul-Aug;63(7):244-9. Review. PMID: 16093574.
 24. Patrizi A, Virdi A, Neri I. Cutaneous mastocytosis exacerbated by pinworms in a young boy. *Pediatr Dermatol.* 2012 Mar-Apr;29(2):229-30. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01530.x. PMID: 21906155
 25. Quintás-Cardama A, Jain N, Verstovsek S. Advances and controversies in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of systemic mastocytosis. *Cancer.* 2011 Dec 15;117(24):5439-49. doi: 10.1002/cncr.26256. Epub 2011 Jun 20. Review. PMID: 21692073

GLOSSÁRIO

Abreviaturas, siglas e acrónimos

CHP, Centro Hospitalar do Porto

CMLC, Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos

OMS, Organização Mundial de Saúde

MC, Mastocitose Cutânea

MS, Mastocitose Sistémica

MSI, Mastocitose Sistémica Indolente

MS-ADHNM, Mastocitose sistémica associada com doença clonal hematopoiética de linhagem não mastocitária

MSA, Mastocitose Sistémica Agressiva

LM, Leucemia de Mastócitos

SM, Sarcoma de Mastócitos

PTI, Púrpura Trombocitopénica Imune

AHAI, Anemia Hemolítica Auto Imune

HBV, Vírus Hepatite B

HPV, Papiloma Vírus Humano

EDA, Endoscopia Digestiva Alta

EDB, Endoscopia Digestiva Baixa

UP, Urticária Pigmentosa

QUESTIONÁRIO PARA DOENTES COM MASTOCITOSE

NOME _____

Nº PROCESSO _____

DATA DE NASCIMENTO _____

DATA DO QUESTIONÁRIO _____

_____/_____/_____/_____

_____/_____/_____/_____

_____/_____/_____/_____

LESÕES NA PELE: Por favor responda a estas questões sobre as lesões da sua pele

| | |
|--|------------------------|
| Quando apareceram as primeiras lesões da pele? | (assinale uma) |
| Na infância, durante o 1º ano de vida | |
| Na infância, depois do 1º ano de vida | |
| Na adolescência | |
| Na idade adulta | |
| Como evoluíram as lesões da pele ao longo do tempo? | (assinale uma) |
| Melhoraram com o passar dos anos | |
| Agravaram com o passar dos anos | |
| Não melhoraram nem agravaram com o passar dos anos | |
| Agravaram até à puberdade e depois melhoraram | |
| Onde apareceram as primeiras lesões na pele? | (assinale uma ou mais) |
| Na cabeça (couro cabeludo) | |
| Na face | |
| No pescoço | |
| No peito (face anterior do tronco) | |
| Nas costas (face posterior do tronco) | |
| Na barriga | |
| Nos braços (parte superior) | |
| Nos braços (parte inferior) | |
| Nas pernas (coxas) | |
| Nas pernas (parte inferior) | |
| Nas mãos | |
| Nos pés | |
| Onde tem lesões na pele neste momento? | (assinale uma ou mais) |
| Na cabeça (couro cabeludo) | |
| Na face | |
| No pescoço | |
| No peito (face anterior do tronco) | |
| Nas costas (face posterior do tronco) | |
| Na barriga | |
| Nos braços (parte superior) | |
| Nos braços (parte inferior) | |
| Nas pernas (coxas) | |
| Nas pernas (parte inferior) | |
| Nas mãos | |
| Nos pés | |
| Tem alguma destas sensações na pele? | (assinale uma ou mais) |
| Ardência | |
| Prurido (comichão) | |
| Sensação de “picada” | |

QUESTIONÁRIO PARA OS DOENTES COM MASTOCITOSE
CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS (CMLC)
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS: Por favor responda a estas questões sobre outras queixas que eventualmente possa ter

| Manifestações digestivas | Não sei | Nunca | Por vezes | Muitas vezes |
|---|---------|-------|-----------|--------------|
| Azia | | | | |
| Enfartamento pós-prandial | | | | |
| Flatulência (“gases”) | | | | |
| Vómitos | | | | |
| Sensação de distensão abdominal (“barriga inchada”) | | | | |
| Dores abdominais / cólicas | | | | |
| Diarreia | | | | |
| Obstipação | | | | |
| Alternância de diarreia e obstipação | | | | |
| Outras | | | | |

Especifique:

| Manifestações músculo-esqueléticas | Não sei | Nunca | Por vezes | Muitas vezes |
|---|---------|-------|-----------|--------------|
| Dores nas articulações | | | | |
| Dores nos músculos | | | | |
| Dores nos ossos | | | | |
| Fracturas patológicas | | | | |
| Outras | | | | |

Especifique:

| Manifestações neuropsiquiátricas e perturbações do humor | Não sei | Nunca | Por vezes | Muitas vezes |
|---|---------|-------|-----------|--------------|
| Ansiedade | | | | |
| Depressão | | | | |
| Diminuição da memória | | | | |
| Incapacidade de concentração | | | | |
| Insónias | | | | |
| Irritabilidade | | | | |
| Mudanças súbitas de humor | | | | |
| Outras | | | | |

Especifique:

| Manifestações cardiovasculares | Não sei | Nunca | Por vezes | Muitas vezes |
|--|---------|-------|-----------|--------------|
| Palpitações | | | | |
| Sensação de desmaio | | | | |
| Dor pré-cordial | | | | |
| Episódios de mau estar, palpitações, sensação de morte eminente, vermelhidão da pele (<i>flushing</i>) | | | | |

Especifique:

QUESTIONÁRIO PARA OS DOENTES COM MASTOCITOSE
CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS (CMLC)
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

FACTORES AGRAVANTES: Por favor indique quais os fatores que agravam as manifestações da sua doença

ESTÍMULOS FÍSICOS E MECÂNICOS

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Exercício físico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Exposição ao sol | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Calor | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Frio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Banho de água quente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Banho de água fria | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Traumatismos da pele | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fricção da pele | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Suor / transpiração | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Outros: Quais?

STRESS E FACTORES EMOCIONAIS

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <i>Stress</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>Emoções fortes</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

INFECCÕES E VACINAS

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Febre ou infeções | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vacinas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

BEBIDAS

Bebidas alcoólicas

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vinho | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cerveja | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outras: Quais? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Bebidas gaseificadas

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Refrigerantes com gás | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Água gaseificada | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Outras bebidas: Quais?

QUESTIONÁRIO PARA OS DOENTES COM MASTOCITOSE
CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS (CMLC)
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

FACTORES AGRAVANTES (continuação)

COMIDAS

Carnes

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Porcos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bovinos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Aves (frango ou peru) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Peixes e mariscos e octópodes

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Atum | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bacalhau | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cavala | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Linguado | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lulas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mariscos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pescada | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Peixe-espada | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Polvo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Truta | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Salmão | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sardinha | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Frutas

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ananás | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Banana | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Citrinos (laranja, limão, etc.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kiwis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Manga | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Melão ou meloa | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Morangos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pêssegos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Romãs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Legumes e leguminosas

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Alhos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Alhos franceses | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Feijões | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pimentos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tomates | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Leite e derivados

| | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Leite simples | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Iogurte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Queijo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

QUESTIONÁRIO PARA OS DOENTES COM MASTOCITOSE
CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS (CMLC)
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

FACTORES AGRAVANTES (continuação)

COMIDAS (continuação)

| Frutos secos | Não sei | Não | Talvez | Sim |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Amendoins | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Avelãs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Caju | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nozes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pinhões | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Enlatados | Não sei | Não | Talvez | Sim |
| Atum | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Salsichas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sardinhas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outras comidas | Não sei | Não | Talvez | Sim |
| Comidas picantes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Comidas condimentadas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gelados | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Azeitonas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Chocolates | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ovos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pickles | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trigo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Outros alimentos que agravam as manifestações: Quais?

QUESTIONÁRIO PARA OS DOENTES COM MASTOCITOSE
CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS (CMLC)
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

ANTECEDENTES DE “ALERGIAS”: Por favor responda a estas questões sobre eventuais alergias

| Doenças alérgicas | Não | Sim, ligeira | Sim, moderada | Sim, grave |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Asma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Eczema atópico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rinite alérgica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Reações alérgicas a medicamentos

| Analgésicos e anti-inflamatórios | Não | Sim, ligeira | Sim, moderada | Sim, grave |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ácido acetil-salicílico (aspirina) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outros anti-inflamatórios | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Codeína, morfina e derivados | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Não sei qual era o analgésico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Anestésicos (anestesias) | Não | Sim, ligeira | Sim, moderada | Sim, grave |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Anestésicos locais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Anestésicos sistémicos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Antibióticos | Não | Sim, ligeira | Sim, moderada | Sim, grave |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Cefalosporinas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Penicilinas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sulfonamidas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tetraciclina | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Não sei qual era o antibiótico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Reações alérgicas a picadas de insectos | Não | Sim, ligeira | Sim, moderada | Sim, grave |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Abelhas ou vespas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mosquitos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pulgas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Reações alérgicas a outros agentes | Não | Sim, ligeira | Sim, moderada | Sim, grave |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Perfume e cosméticos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Produtos de contraste (ex. TAC) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Reações alérgicas a outras coisas: Quais?

Considere:

Ligeira, se passou sem necessidade de ir ao médico e de tomar medicação

Moderada, se foi necessário ir ao médico e/ou tomar medicação em comprimidos

Grave, se foi necessário ir ao serviço de urgência e/ou tomar medicação injectável

QUESTIONÁRIO PARA OS DOENTES COM MASTOCITOSE
CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE LINFOMAS CUTÂNEOS (CMLC)
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

ANTECEDENTES DE CIRURGIAS: Por favor responda a estas questões sobre eventuais cirurgias

| Cirurgias com anestesia geral | Não | Sim | Sem problemas | Com problemas |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Apêndice | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Amígdalas / adenóides | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cesariana | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Coluna vertebral | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Estômago | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hérnias | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Intestino | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mãos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pés | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outra cirurgia com anestesia geral | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Especifique o que aconteceu:

Foram usados protocolos de anestesia local específicos pelo facto de ter mastocitose?

Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐

Intervenções cirúrgicas com anestesia local

| | Não | Sim | Sem problemas | Com problemas |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Biopsia de pele | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Biopsia óssea | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Extracções dentárias | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Quistos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outra cirurgia com anestesia local | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Especifique o que aconteceu:

Foram usados protocolos de anestesia local específicos pelo facto de ter mastocitose?

Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐

FOLHETO INFORMATIVO PARA DOENTES COM MASTOCITOSE



**Consulta
Multidisciplinar
de linfomas cutâneos**

Mastocitoses

Folheto Informativo

Maio, 2013

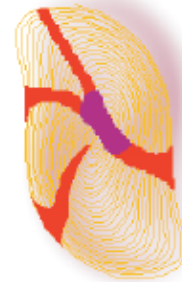
Como se trata?

A mastocitose sistémica é uma doença crónica, pelo que um dos principais objetivos do tratamento é aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. São então focos importantes do tratamento:

- Prevenir os fatores desencadeantes
- Em alguns casos pode ser necessário tratamento específico

Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos

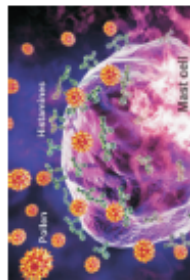
No Centro Hospitalar do Porto (CHP), os doentes adultos com mastocitoses são observados na Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos (CMLC), uma consulta multidisciplinar que envolve os Serviços de Hematologia Clínica e de Dermatologia e que representa um centro de referência no acompanhamento desta patologia.



Consulta Multidisciplinar de
Linfomas Cutâneos

O que são as Mastocitoses?

As Mastocitoses são causadas por um crescimento de mastócitos anormais que se acumulam na pele ou outros órgãos.



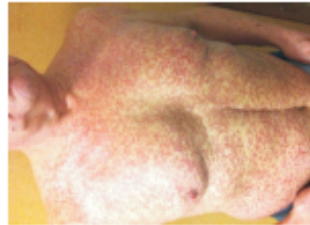
Os mastócitos são células produzidas na medula óssea e que libertam histamina. A histamina é uma das substâncias responsáveis por reações alérgicas e provoca inchaço, prurido e vermelhidão.

O local mais comum para o aumento do número de mastócitos é a pele, embora outros órgãos, como os intestinos ou medula óssea possam ser afetados. Desta forma, a doença pode ser subdividida em: mastocitose cutânea e mastocitose sistémica.

Quais são os Sintomas?

Os sintomas variam muito de doente para doente

As lesões da pele são muito frequentes. A forma de apresentação cutânea mais comum nos adultos é a Urticária Pigmentosa (UP).



As lesões clássicas são manchas de cor castanho-avermelhada que causam urticária e vermelhidão quando se esfregam ou coçam.

Alguns doentes podem ter dores ósseas, dores articulares, dores abdominais, diarreia, etc.



Os sintomas podem ser desencadeados ou agravados por alguns fatores como a exposição ao frio ou calor, certos medicamentos ou alimentos, picadas de insetos, ou stress emocional.



Mas, nem todos os doentes têm reações a todos os fatores.

Os fatores agravantes variam muito de doente para doente!

O doente deve registar quais são os fatores que mais contribuem para agravar as manifestações da doença.

Deve também anotar se fez reações a picadas de insetos, alimentos, medicamentos, anestésias, etc.

E quando for à consulta deve levar os registos para mostrar ao médico.